Über das Verhalten von o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid bei der Einwirkung tertiärer Amine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

WERNER UNSELD
aus Ulm

1959

6525

Über das Verhalten von o-Fluorphenyl-magnesiumbromid bei der Einwirkung tertiärer Amine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Werner Unseld

aus Ulm

1959

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1960

Dekan: Professor Dr.-Ing. H. Krüger

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Hellmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Müller

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. H. Hellmann

am Chemischen Institut in Tübingen durchgeführt.

Für die vielseitigen und wertvollen Anregungen sowie die wohlwollende Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Hellmann herzlich danken.

Dem Verband der Deutschen Chemischen Industrie danke ich für die Gewährung einer Studienbeihilfe.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0051

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

I. Einleitung 13

II. Aufgabenstellung 23

III. Bildungsweisen des Dehydrobenzols 24

IV. Umsetzungen des Dehydrobenzols mit tertiären Aminen 25

Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids

A) mit tertiären Benzylaminen

1. N,N-Dimethyl-benzylamin 25
2. N-Methyl-dibenzylamin 31
3. Umsetzung des o-Fluor-toluols mit Phenyllithium und N,N-Dimethyl-benzylamin 33

B) mit Methylen-bis-aminen 35

1. Methylen-bis-piperidin 35
2. Methylen-bis-morpholin 37
3. Methylen-bis-dimethylamin 37
4. Methylen-bis-diäthylamin 37

C) mit Mannich-Basen 41

1. Dimethylaminomethyl-phthalimid 45
2. Morpholinomethyl-succinimid 45

D) mit N-Alkoxymethyl-aminen 46

1. N-Methoxymethyl-piperidin 48
2. N-Methoxymethyl-morpholin 48
3. N-Butoxymethyl-dimethylamin 48

V. Reaktionen lithium- und magnesiumorganischer Verbindungen mit N-Alkoxymethyl-aminen und Methylen-bis-aminen 49

1. N-Methoxymethyl-morpholin mit Phenyl-lithium . . 50

Seite

2. N-Methoxymethyl-piperidin mit o-Lithium-N,N-dimethylanilin 50
3. N-Methoxymethyl-morpholin mit o-Lithium-N,N-dimethylanilin 52
4. N-Methoxymethyl-piperidin mit o-Dimethylamino-phenyl-magnesiumbromid 52
5. N-Methoxymethyl-morpholin mit o-Dimethylamino-phenyl-magnesiumbromid 52
6. Methylen-bis-piperidin mit Phenyl-lithium . . . 55
7. Methylen-bis-morpholin mit Phenyl-lithium . . . 55

VI. Zusammenfassung 56

Experimenteller Teil

Allgemeines 59

VII. Beschreibung der Versuche

A) Umsetzungen tertiärer Benzylamine mit o-metallierten Fluoraromaten 60

1. N,N-Dimethyl-benzylamin mit o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid 60
   a) Darstellung des N-Methyl-N-phenyl-α-phenäthylamins 62
   b) Darstellung des o-Methylamino-diphenylmethans 62
      α) o-Amino-diphenylmethan 62
      β) Jodmethylat des o-Methylamino-diphenylmethans 62
      γ) o-Methylamino-diphenylmethan 63
2. N-Methyl-dibenzylamin mit o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid 63
   a) Darstellung des N-Methyl-N-phenyl-1,2-diphenäthylamins 64
3. Umsetzung des o-Fluor-toluols mit Phenyl-lithium und N,N-Dimethyl-benzylamin 65
   a) Darstellung des Dimethyl-diphenylens 66
   b) Darstellung des N-Methyl-α-phenäthyl-m-toluidins 67

Seite

Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids
B) mit Methylen-bis-aminen 67

1. Methylen-bis-piperidin 67
   a) Darstellung des o-Piperidinobenzyl-piperidins 68

2. Methylen-bis-morpholin 69
   a) Darstellung des o-Morpholinobenzyl-morpholins 70
      α) o-Nitrobenzyl-morpholin 70
      β) o-Aminobenzyl-morpholin 71
      γ) o-Morpholinobenzyl-morpholin 72

3. Methylen-bis-dimethylamin 72
   a) Darstellung des o-Dimethylaminobenzyl-dimethylamins 73

4. Methylen-bis-diäthylamin 73
   a) Darstellung des o-Diäthylaminobenzyl-diäthylamins 74

Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids
C) mit Mannich-Basen 75

1. Dimethylaminomethyl-phthalimid 75
   a) Darstellung des o-Fluorbenzyl-dimethylamins 76

2. Morpholinomethyl-succinimid 76

Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids
D) mit N-Alkoxymethyl-aminen 77

1. N-Methoxymethyl-piperidin 77
   a) Darstellung des o-Fluorbenzyl-piperidins 78

2. N-Methoxymethyl-morpholin 78
   a) Darstellung des N-Methoxymethyl-morpholins . 78
   b) Durchführung des Versuches 79
   c) Darstellung des o-Fluorbenzyl-morpholins . . 80

3. N-Butoxymethyl-dimethylamin 80

Seite

VIII. Reaktionen lithium- und magnesiumorganischer Verbindungen mit N-Alkoxymethyl-aminen und Methylen-bis-aminen 81

Umsetzungen von

1. Phenyl-lithium mit N-Methoxymethyl-morpholin . 81

2. o-Lithium-N,N-dimethylanilin mit N-Methoxymethyl-piperidin 81

   a) Darstellung des o-Lithium-N,N-dimethylanilins 81

   b) Umsetzung 81

3. o-Lithium-N,N-dimethylanilin mit N-Methoxymethyl-morpholin 82

4. o-Dimethylamino-phenyl-magnesiumbromid mit N-Methoxymethyl-piperidin 82

5. o-Dimethylamino-phenyl-magnesiumbromid mit N-Methoxymethyl-morpholin 83

6. Phenyl-lithium mit Methylen-bis-piperidin . . . 84

7. Phenyl-lithium mit Methylen-bis-morpholin . . . 84

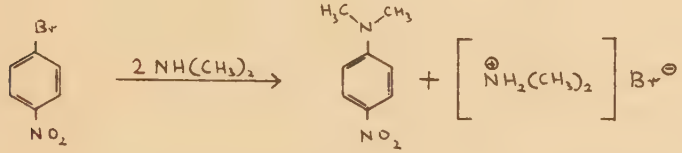
Literaturverzeichnis 85

Theoretischer Teil

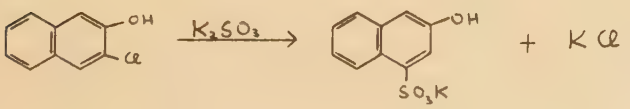
I. Einleitung

Die bekanntesten aromatischen Substitutionsreaktionen wie Nitrierung, Halogenierung, Sulfonierung und Friedel-Crafts-Reaktion gehören zum elektrophilen Reaktionstypus.

Die weniger bekannte nucleophile Substitution geht im Gegensatz zur elektrophilen Substitution schwer vonstatten, wenn nicht die aktivierende Kraft eines Substituenten vorhanden ist. Bei der nucleophilen Substitution bringt der eintretende Substituent ein freies Elektronenpaar mit, z. B. das Dimethylamin bei der Umsetzung mit p-Brom-nitrobenzol zum p-Nitro-dimethylanilin:

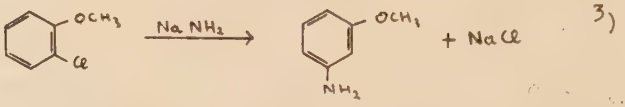


In mehreren Fällen erfolgt die Bindung des eintretenden und die Ablösung des austretenden Substituenten nicht am gleichen Kohlenstoffatom. Bunnett [1]) nennt diese Erscheinung "Cine-Substitution". Ihr Mechanismus ist mit Ausnahme der v. Richter-Reaktion noch nicht aufgeklärt. Beispiele für die Cine-Substitution sind die Umsetzungen von 3-Chlor-naphthol-(2) mit Kaliumsulfit zum Naphthol-(2)-sulfonsauren-(4)-Kalium:



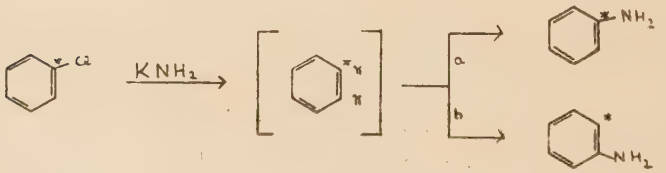
2)

und von o-Chlor-anisol mit Natriumamid zum m-Amino-anisol:

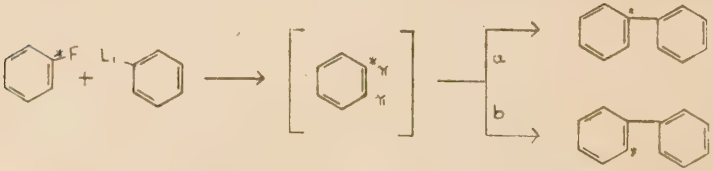


3)

J. D. Roberts und Mitarbeiter [4]) fanden, daß die nucleophile Substitution von Chlorbenzol mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak unter Umlagerung vonstatten geht. Wenn der mit Chlor verbundene Kohlenstoff radioaktiv markiert war, so lieferte das Chlorbenzol-1-^{14}C ein Gemisch gleicher Teile von Anilin-1-^{14}C und Anilin-2-^{14}C. Die äquivalente Verteilung des radioaktiven Kohlenstoffs im Anilin läßt auf ein symmetrisches Zwischenprodukt schließen. Die amerikanischen Autoren bevorzugen unter mehreren Möglichkeiten den symmetrischen Übergangszustand eines "Benzyns" (o-Phenylens). Die Annahme für das Auftreten der Benzyn-Zwischenstufe konnte durch weitere Versuche gestützt werden:

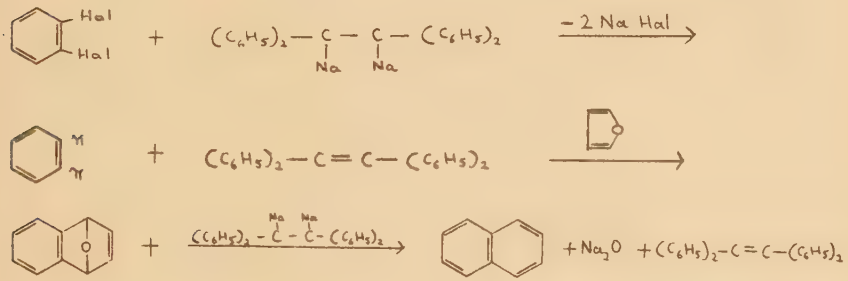


So untersuchten E. F. Jenny und J. D. Roberts [5]) die Reaktion von Fluor-benzol-1-^{14}C mit Phenyl-lithium. In dem entstandenen Diphenyl haftet der neu eingetretene Benzolkern zu 50 % am radioaktiven á) und zu 50 % am benachbarten Kohlenstoffatom b):



Diese Verknüpfung der beiden Moleküle ist nur erklärbar über eine Eliminierungsreaktion zu Benzyn als symmetrischer Zwischenstufe.

E. Müller und G. Röscheisen [6]) ließen in Gegenwart von Furan Tetra-phenyläthylen-dinatrium auf o-Dihalogenide einwirken, wobei das intermediär auftretende Dehydrobenzol mit Furan als Dien zu 1,4-Dihydronaphthalin-1,4-endoxyd reagiert, welches von weiterem Tetra-phenyläthylen-dinatrium zu Naphthalin reduziert wird:

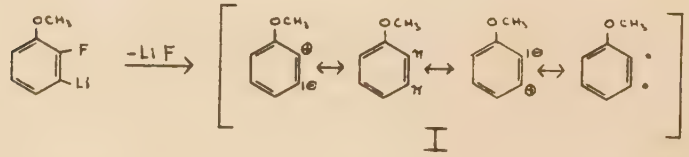


Eine primäre Metallierung dürfte hier nicht erfolgen. Dagegen besteht die Möglichkeit einer Austauschreaktion $N\overset{\ominus}{a} \longrightarrow B\overset{\oplus}{r}$ oder die Herausnahme des Halogens in atomarer, quasiradikalischer Form.

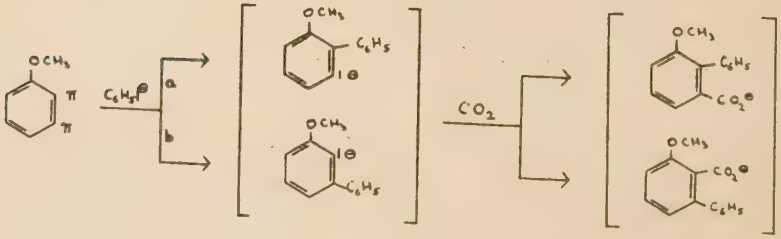
A. Lüttringhaus und K. Schubert [7]) berichteten über Metallierungsversuche des Diphenyläthers mit Kalium-natrium-Legierungen. Dabei traten neben den Produkten der "Aryl-phenol-Umlagerung" [8]) Triphenylen und 1,2,6,7-Dibenzpyren auf. Die Entstehung dieser Verbindungen ist nur mit der Annahme einer "Cyclohexa-dienin"-Zwischenstufe verständlich:

Wahrscheinlich verläuft auch die technische Darstellung des Phenols aus Chlorbenzol durch den "Druck-Phenol-Prozeß" mit wäßr. Natronlauge bei 350° über eine Benzyn-Stufe. Nach R. N. Shreve und C. J. Marsel [9]) liefern die drei isomeren Chlor-toluole unter gleichen Bedingungen ein Kresol-Gemisch, in welchem das m-Isomere überwiegt.

R. Huisgen und H. Rist [10]) erklären das bei der Umsetzung von 1-Fluornaphthalin mit Phenyl-lithium und anschließender Decarboxylierung erhaltene Ergebnis ebenfalls mit einem intermediären Auftreten von Dehydronaphthalin: Setzt man 1-Fluornaphthalin mit Phenyl-lithium um und läßt anschließend festes Kohlendioxyd einwirken, so werden 1-Phenyl-naphthoesäure-(2) und 2-Phenyl-naphthoesäure-(1) im Verhältnis 1:2 gefunden. In gleicher Weise wird die Reaktion des o-Fluor-anisols mit Phenyl-lithium und fester Kohlensäure gedeutet. R. Huisgen und H. Rist nehmen an, daß der Austritt von Lithiumfluorid zum Anisin-(2,3) (I) führt, welches Phenyl-lithium anlagert. Da der induktive Effekt der Methoxylgruppe das Auftreten der negativen Ladung in der o-Stellung bevorzugt, wird das Produkt b) in etwas größerer Ausbeute erhalten:



I

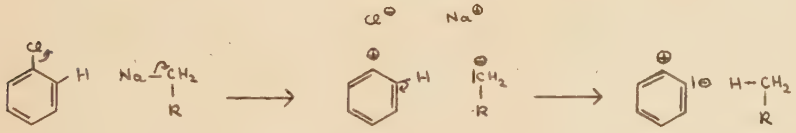


Das hier formulierte Dehydrobenzol wurde schon 1927 von W. E. Bachmann und H. T. Clarke [11]) zur Erklärung der Bildung von 1-2 % Triphenylen bei der Reaktion von Chlorbenzol mit Natrium herangezogen, wo es durch Disproportionierung von zwei Phenylen-radikalen entstehen soll:

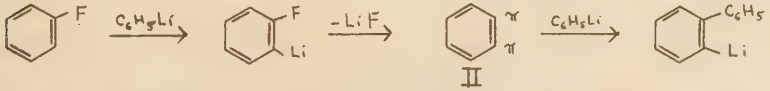
$$2\ C_6H_5\cdot \longrightarrow C_6H_6 + C_6H_4:$$

$$2\ C_6H_4: \longrightarrow \text{Triphenylen}$$

A. A. Morton [12]) nahm 1942 zur Deutung der Entstehung polymerer Produkte bei der Umsetzung von Amyl-natrium mit Chlorbenzol, unabhängig von G. Wittig, die intermediäre Bildung eines dipolaren Phenylens an, das mit sich selber weiterreagieren könne:



Vor etwa 20 Jahren wurde in den Arbeitskreisen von G. Wittig [13]) und H. Gilman [14]) die Metallierbarkeit des aromatischen Kerns mit Lithium-organischen Verbindungen entdeckt. Im Verlauf dieser Arbeiten setzte G. Wittig [15]) 1942 Fluorbenzol mit Phenyllithium um, und erhielt als Reaktionsprodukt Diphenyl. Er äußerte damals die Vermutung, daß die Entstehung des Diphenyls über Dehydrobenzol (II) erfolgen könne:



II

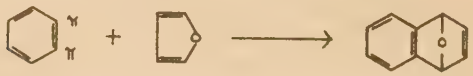
Eine analoge Reaktion hierzu stellt die Umsetzung von ω-Halogenstyrolen mit Phenyl-lithium zu Alkinen dar [15]). Metalliert man z. B. Styrylchlorid mit Phenyl-lithium, so bildet sich Phenyl-acetylen (III):

III

Ein Unterschied zwischen den aromatischen und olefinischen Halogeniden liegt darin, daß sich das intermediär entstehende Zwitterion $R-\overset{\ominus}{C}=\overset{\oplus}{C}-R$ in der olefinischen Reihe sofort zum Acetylenderivat stabilisieren kann, während das aromatische Zwitterion die entsprechende Umwandlung zum Dehydrobenzol wohl vollziehen kann, damit aber einen energiereichen, instabilen Zustand einnimmt, aus dem heraus es sich in einer Folgereaktion zu stabilisieren sucht.

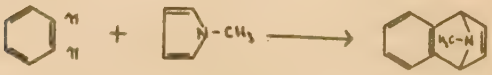
G. Wittig und L. Pohmer [16]) erhitzten den durch Phenyl-lithium-phenyl-natrium metallierten Diphenyläther vier Tage auf 60°, und isolierten 28 % Phenol, 20 % o-Phenyl-phenol und 19 % o-Phenoxy-diphenyl, deren Bildung sie mit einem intermediären Auftreten von Dehydrobenzol deuten.

Ein weiterer Versuch wurde mit o-Fluor-brombenzol, Lithium-amalgam und Furan als Lösungsmittel durchgeführt. Das zuerst entstandene o-Lithium-fluorbenzol spaltet offenbar spontan Lithiumfluorid ab und bildet im Sinne einer "Diels-Alder-Reaktion" 1,4-Dihydronaphthalin-1,4-endoxyd. Das Dehydrobenzol dient als dienophile Komponente, Furan als Dien:

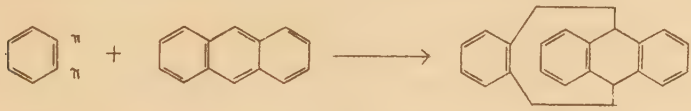


Wird Furan durch Cyclopentadien ersetzt, so entsteht in analoger Weise 1,4-Endomethylen-1,4-dihydro-naphthalin [17]).

Einen entsprechenden Verlauf nimmt die Addition von N-Methyl-pyrrol [18]) an Dehydrobenzol zum Endo-methyl-imino-dihydronaphthalin:

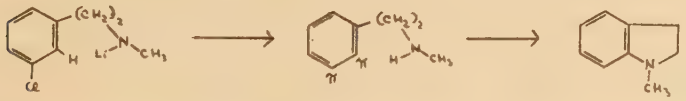


Trypticen, das von P. Bartlett und Mitarbeitern [19]) aus Anthracen über sieben Stufen erstmalig dargestellt worden war, ließ sich mit Anthracen, o-Fluor-brombenzol und Magnesium in Tetrahydrofuran in einem Reaktionsgang gewinnen [20]):

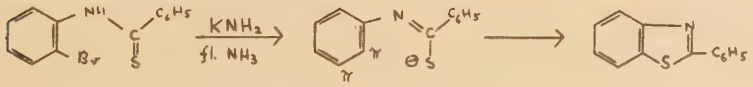


Ob die Diensynthese mit Dehydrobenzol als dienophiler Komponente über polare oder diradikalische Strukturen zu formulieren ist, muß noch offen bleiben, bis der Mechanismus der Diensynthese endgültig aufgeklärt ist.

In der Literatur sind in neuester Zeit auch verschiedene elegante Ringschlüsse beschrieben worden. Sie bestehen darin, daß z. B. das N-Lithiumderivat von Methyl-[ß-(m-chlor-phenyl)-äthyl]-amin über die Arin-Zwischenstufe intramolekular einen Ring schließt (N-Methyl-2,3-dihydroindol) [21]):

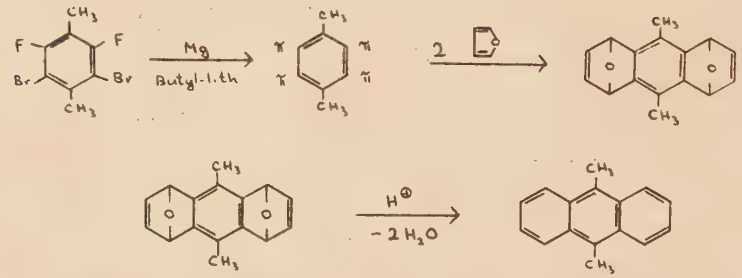


Die Allgemeingültigkeit von Ringschlüssen dieser Art ist von Hrutford und Bunnett [22]) aufgezeigt worden. Aus geeignet substituierten Benzolen synthetisierten diese Autoren fünf- und sechsgliedrige hetero- und isozyklische Verbindungen. Die Herstellung von 2-Phenyl-benzothiazol ist z. B. in 90-proz. Ausbeute möglich:

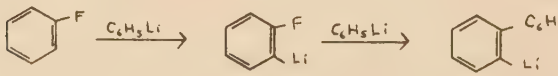


G. Wittig und H. Härle [23]) gelang es ein Bis-dehydro-p-xylol als Intermediärprodukt aus 2,6-Difluor-3,5-dibrom-p-xylol darzustellen, das mit Furan umgesetzt als Bis-endoxyd abgefangen

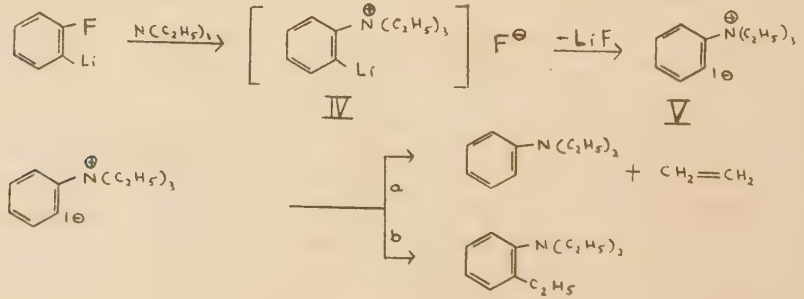
wurde. Hierbei dürfte jedoch wohl die sehr energiereiche Stufe eines Bis-dehydro-p-xylols umgangen werden:



G. Wittig und W. Merkle [24]) setzten 1943 äquimolekulare Mengen von Fluorbenzol, Phenyl-lithium und Triäthylamin miteinander um. Die dabei erhaltenen Produkte waren N,N-Diäthyl-anilin, Äthylen und Diphenyl. Als Nebenprodukt ließ sich zu 4 % o-Äthyl-N,N-diäthyl-anilin fassen. Von den Autoren wurde damals folgender Reaktionsverlauf angenommen: Das Fluorbenzol wird durch das Phenyl-lithium in o-Stellung metalliert. An die Metallierung schließt sich die Bildung von o-Lithium-diphenyl [25]) durch Reaktion mit überschüssigem Phenyl-lithium an:



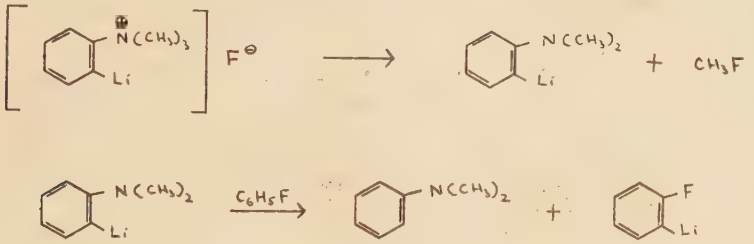
Gleichzeitig lagert das o-Lithium-fluorbenzol Triäthylamin in das Molekül ein. Neben dieser nucleophilen Substitution am Benzolkern erfolgt gleichzeitig Abspaltung von Lithium-fluorid aus dem unbeständigen o-Lithium-phenyl-triäthyl-ammoniumfluorid (IV):



Dabei entsteht das Betain (V), welches in der Hauptreaktion zu N,N-Diäthyl-anilin und Äthylen a) zerfällt und daneben zu o-Äthyl-diäthyl-anilin b) isomerisiert wird.

Diese Reaktion wurde von G. Wittig und W. Merkle auch auf andere Amine übertragen. Die Umsetzung von Phenyl-lithium mit Fluorbenzol und Trimethylamin müßte analog (IV) zum entsprechenden o-Lithium-phenyl-trimethyl-ammoniumfluorid führen, das nicht, wie das oben beschriebene Triäthylamin-Derivat, Äthylen abspalten kann.

Sein Zerfall wurde folgendermaßen gedeutet:

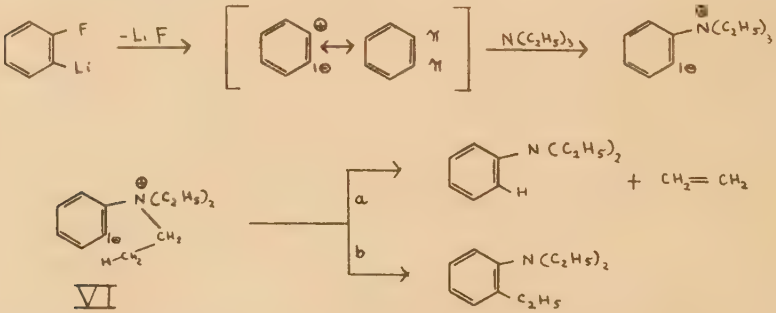


Unter Abspaltung von Methylfluorid, welches allerdings nicht nachgewiesen werden konnte, soll sich o-Lithium-N,N-dimethyl-anilin bilden, das in einer Folgereaktion sein Metall auf Fluorbenzol unter Entstehung von Dimethyl-anilin und o-Lithium-fluorbenzol überträgt. Eine Isomerisierung zum o-Methyl-N,N-dimethyl-anilin konnte nicht festgestellt werden. Dagegen wurde ein anderes Isomeres, das N-Methyl-N-äthyl-anilin in einer Ausbeute von 3 % isoliert.

Die Umsetzung mit N-Methyl-piperidin führte zu 7 - 12 % Diphenyl und 40 - 50 % N-Phenyl-piperidin. Danach lagert sich auch hier das Methylpiperidin in das Molekül des metallierten Fluorbenzols ein unter Bildung von o-Lithium-phenyl-methyl-piperidinium-fluorid, dessen Zerfall analog dem des o-Lithium-phenyl-trimethyl-ammonium-fluorids zu formulieren ist. Nachdem man jedoch erkannt hatte, daß das o-Lithium-fluorbenzol

unter Abspaltung von Lithium-fluorid offenbar in spontaner Reaktion in das Dehydrobenzol übergeht, lag die Annahme nahe, auch die oben angeführten Reaktionen über die intermediäre Bildung von Dehydrobenzol zu formulieren.

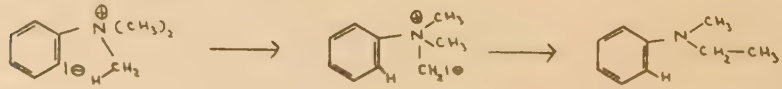
Auf der Basis dieser neuen Erkenntnis wäre die Reaktion von Fluorbenzol und Phenyl-lithium mit Triäthylamin zu den nachgewiesenen Produkten Diäthyl-anilin und o-Äthyl-diäthyl-anilin folgendermaßen zu skizzieren [26]):



VI

Demnach vereinigt sich das Triäthylamin zuerst mit seinem freien Elektronendoublett am Stickstoffatom mit dem Dehydrobenzol in nucleophiler Anlagerung unter Bildung des reaktiven, instabilen Betains (VI). Dieses Betain kann sich auf zweierlei Weisen stabilisieren. In der Hauptreaktion gibt eine Äthylgruppe in der günstigen Konstellation (VI) ein Proton an den o-ständigen Kohlenstoff ab. Dies entspricht im Prinzip dem Hofmann-Abbau [27]). Dabei bilden sich Diäthyl-anilin und Äthylen. In einer Nebenreaktion wandert die Äthylgruppe kationisch unter Zurücklassung eines Elektronenpaares am Stickstoff zum negativen o-Kohlenstoff und läßt o-Äthyl-diäthyl-anilin entstehen.

Auch die Reaktion des Trimethylamins mit Dehydrobenzol wird verständlich:



Die Entstehung des N-Methyl-N-äthyl-anilins könnte mit einem primären Eintritt des nucleophilen Partners in das ortho-metallierte Fluorbenzol gedeutet werden. Der induktive Effekt des Ammoniumstickstoffs würde auf den Methylwasserstoff acidifizierend wirken und damit die Wanderung eines Protons zum negativen Kohlenstoff des Benzolkerns erleichtern. Die Stabilisierung erfolgt ebenfalls durch die Abspaltung eines Methyl-Kations und dessen Anlagerung an den Carbeniat-Kohlenstoff der Methylengruppe. Daß hier keine Wanderung der Methylgruppe zum Benzolkern stattfindet, dürfte wohl auf dem starken induktiven Effekt des positiven Stickstoffs beruhen, der die Abspaltung eines Protons aus der Methylgruppe wahrscheinlicher macht als die Abspaltung einer Methylgruppe.

II. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden experimentellen Arbeit war es, die Reaktionsweise des Dehydrobenzols gegenüber nucleophilen Reaktionspartnern zu studieren. Hierfür wurden ausschließlich tertiäre Amine verwendet, die in der Lage sind, ein mesomeriestabilisiertes Kation abzuspalten.

Sämtliche Umsetzungen sind unter gereinigtem Stickstoff und in absol. Tetrahydrofuran durchgeführt worden.

Als Quelle des Dehydrobenzols wurde das aus o-Fluor-brombenzol und Magnesium hergestellte o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid benutzt.

III. Bildungsweisen des Dehydrobenzols

Zur Bildung von Dehydrobenzol kann man im Prinzip folgende Reaktionswege beschreiten:

Einwirkung:

1. von Phenyl-lithium oder Butyl-lithium auf Fluorbenzol;
2. von Lithiumamalgam auf o-Fluor-brombenzol;
3. von Magnesium auf o-Fluor-brombenzol;
4. von metallorganischen Verbindungen, z. B. Lithium-dimethylamin, Tetra-phenyläthylen-dinatrium auf Halogenbenzole;
5. von Alkali auf Halogenbenzol.

Ursache der leichten Metallierbarkeit des Fluorbenzols ist der stark acidifizierende Einfluß des Fluors vermöge seines starken induktiven Effekts auf die o-ständigen Wasserstoffatome. Diese Wasserstoffatome sind daher dem Austausch gegen Metall leicht zugänglich. Da das ausgetauschte Lithium-Kation elektropositiver ist als das Proton, wird das Elektronendoublett am o-Kohlenstoffatom leichter verfügbar und somit das Fluor unter Mitnahme seines bindenden Doubletts anionisch abspaltbar. Voraussetzung für die Abspaltung von Lithiumfluorid dürfte die stark polarisierte Kohlenstoff-Metall-Bindung und die dadurch induzierte Polarisation der Kohlenstoff-Halogen-Bindung sein. Die Bildung des stabilen Lithiumfluorids im Übergangszustand kann die Aktivierungsenergie für den Austritt des Fluorid-Ions herabsetzen und damit den Eliminierungsprozeß sowie die Bildung des Dehydrobenzols erleichtern. Zusätzliche Energie dürfte durch die Mesomerie des Dehydrobenzols gewonnen werden.

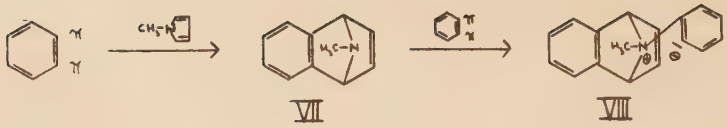
IV. Umsetzungen des Dehydrobenzols mit tertiären Aminen

A) Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids und o-metallierten o-Fluortoluols mit tert. Benzylaminen

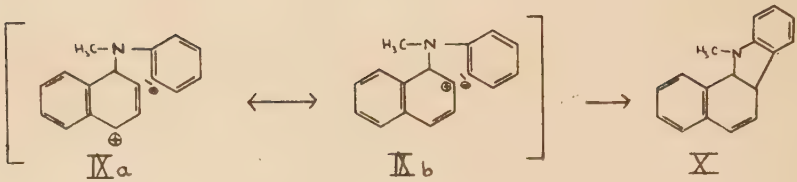
1. N,N-Dimethyl-benzylamin

Führt man ein tert. Amin in das Dehydrobenzol ein, das ein mesomeriestabilisiertes Kation (R_M) abspalten kann, so müßte die Ausbeute an o-disubstituierter Verbindung größer werden als z. B. bei der Einführung von Triäthylamin:

Da quartäre Ammoniumionen bei Alkylierungen bevorzugt diejenigen Liganden, welche als Carbeniumionen mesomeriestabilisiert sind, aus ihrem Verbande entlassen und auf nucleophile Verbindungen übertragen [28]), war zu vermuten, daß bei Einwirkung von o-metalliertem Fluorbenzol bzw. Dehydrobenzol auf tert. Amine mit Benzyl- oder Allyl-Resten in erhöhtem Maße o-substituierte Aniline gebildet werden. Ein Beispiel hierfür wurde bereits von G. Wittig und W. Behnisch [18]) geliefert, allerdings von den Autoren nicht in diesem Sinne interpretiert. Es handelt sich um das Diels-Alder-Addukt aus Dehydrobenzol und N-Methyl-pyrrol (VII), ein symmetrisches tert. Amin mit zwei identischen Allyl-Liganden, welches nach Addition an eine weitere Molekel Dehydrobenzol (VIII) die Bindung zu seiner Alkylgruppierung löst, worauf sich das entstandene mesomere Carbeniumion (IX a - IX b) mit dem nucleophilen Zentrum am Benzolkern vereinigt unter Bildung des in Substanz gefaßten Carbazolin-Derivates (X):

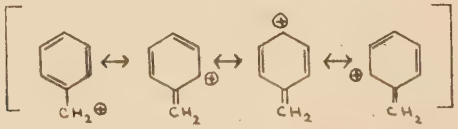


VII VIII



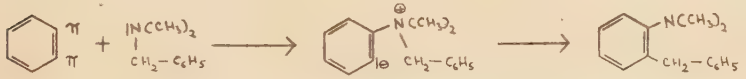
IXa IXb X

Um diese Arbeitshypothese an weiteren Beispielen zu prüfen, wurde das Dehydrobenzol zuerst mit N,N-Dimethyl-benzylamin zur Reaktion gebracht, aus dessen Ammoniumkation das mesomere Benzylkation abgespalten werden kann:



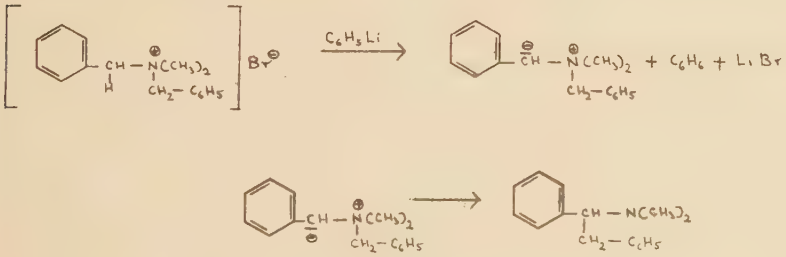
Die Umsetzung erfolgte in der Weise, daß zuerst Magnesium auf o-Fluor-brombenzol zur Einwirkung kam. Nachdem die Grignard-Reaktion in Gang gekommen war, wurde das tert. Amin in einem Schuß zugegeben. Die Reaktion mußte durch zeitweises Kühlen gemäßigt werden. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2 Stdn. zum leichten Sieden erhitzt. Die gefundenen Produkte bestanden zu 40.7 % aus Dimethylanilin, zu 21.2 % aus Methyl-phenyl-α-phenäthylamin und zu 4.95 % aus Stilben. Hier dürfte die nucleophile Addition des N,N-Dimethyl-benzylamins an den Carbenium-Kohlenstoff des aufpolarisierten Dehydrobenzols den ersten Reaktionsschritt darstellen. Das daraus erwartete o-Dimethylamino-diphenylmethan ließ sich nicht auffinden.

Die als Hauptreaktion erwartete Stabilisierung, welche in einer Kationotropie des Benzylrestes bestanden und zur Entstehung des o-Dimethylamino-diphenylmethans geführt hätte, trat also nicht ein:

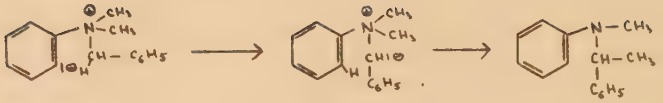


Die ersten Anhaltspunkte für den tatsächlichen Reaktionsverlauf ergaben sich aus dem IR-Spektrum. Ein Vergleich der IR-Spektren des gefundenen Amins mit o-Methylamino-diphenylmethan bestärkte die Vermutung, daß die Reaktion in einem anderen Sinne verlaufen war.

Hält man unter den Reaktionen Umschau, die ebenfalls mit innermolekularer Umlagerung verlaufen, so stößt man auf die Stevens-Umlagerung als einer analogen Reaktion. Bei dieser lagern sich bei Einwirkung starker Basen Ammoniumsalze unter Abspaltung eines organischen Restes als Kation in neue Kohlenstoffverbindungen um, z. B. Dimethyl-dibenzylammoniumbromid unter Wanderung eines kationischen Benzylrestes zu Dimethylaminodibenzyl:



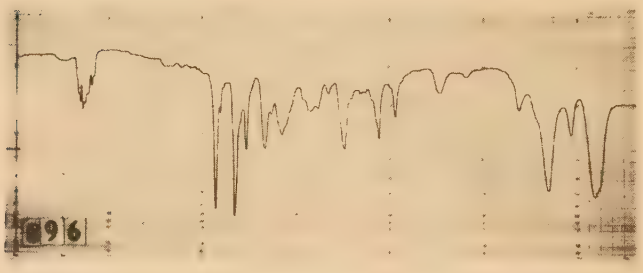
In dem hier durchgeführten Versuch wirkt das Dehydrobenzol als Protonenacceptor. Das nicht isolierbare Ylid (XI) lagert sich unter Wanderung eines kationischen Methylrestes in das Methyl-phenyl-α-phenäthylamin um:



XI

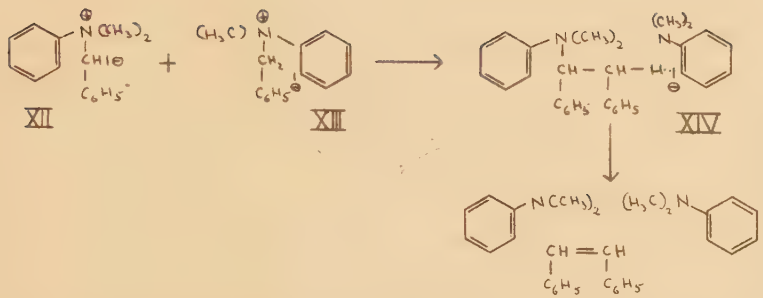
Das entstehende Anion zieht - möglicherweise über einen Dreiring im Übergangszustand - das Methyl als Kation zu sich herüber, wobei der Ammoniumstickstoff seine starke Elektronenaffinität unter Rückbildung eines Amins betätigen kann.

Das Vergleichspräparat wurde durch Einwirkung von α-Phenyläthylbromid auf Mono-methylanilin dargestellt. Ein Vergleich der IR-Spektren und ein Mischschmelzpunkt der Pikrate bestätigte die vermutete Konstitution der gefundenen Substanz.



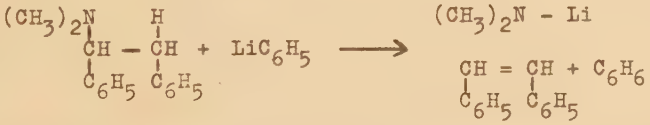
IR-Spektrum des N-Methyl-N-phenyl-α-phenäthylamins

Bei der Einwirkung von N,N-Dimethyl-benzylamin auf o-Fluorphenyl-magnesiumbromid wurden außer N-Methyl-N-phenyl-α-phenäthylamin noch N,N-Dimethyl-anilin und überraschenderweise Stilben gefunden, deren Entstehung unter Annahme einer Benzylierung des Ylides (XII) durch das Betain (XIII) und eines Zerfalls des Produktes (XIV) in dem durch Pfeile markierten Sinn gedeutet werden kann:

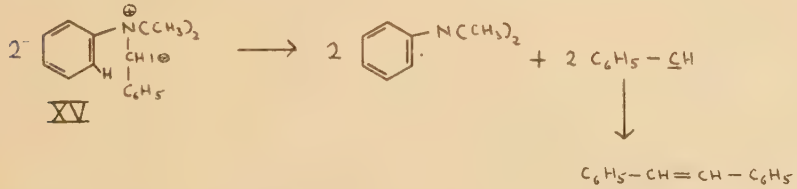


XII XIII XIV

Eine gewisse Parallele hierzu findet sich in der Spaltung des aus Dimethyl-dibenzyl-ammoniumbromid hervorgegangenen Stevens-Umlagerungsproduktes Dimethylamino-dibenzyl unter der Einwirkung von überschüssigem Phenyl-lithium, die ebenfalls zu Stilben führt [29]:



Weniger Wahrscheinlichkeit dürfte der Annahme einer Spaltung des Ylides (XV) in N,N-Dimethyl-anilin und Phenylmethin mit nachfolgender Dimerisierung des zuletzt genannten in Analogie zur Fumarsäureester-Bildung bei thermischer Zersetzung von Diazocarbonsäureester zukommen:



XV

Das Stilben wurde aus der Reaktionslösung mit 1,3,5-Trinitrobenzol als gelbe Additionsverbindung ausgefällt. Über das IR-

Spektrum konnte die Identität mit einem Vergleichspräparat festgestellt werden.

IR-Spektrum der Additionsverbindung des Stilbens mit 1,3,5-Trinitrobenzol

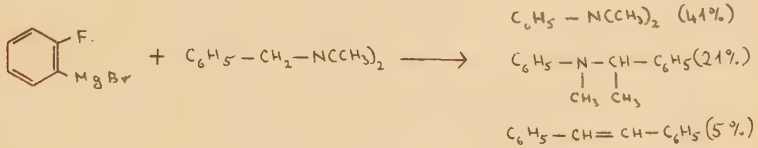
Andererseits wurde das Stilben durch Wasserdampfdestillation übergetrieben. Der Mischschmelzpunkt von 125 - 126° mit einer Vergleichssubstanz zeigte keine Depression.

Die Ausbeute betrug 4.95 % bezogen auf entstandenes Dimethylanilin.

Die größere Ausbeute an N,N-Dimethylanilin dürfte ein Hinweis dafür sein, daß das α-Proton leichter ablösbar ist als das Benzylkation. Die Abspaltung des α-ständigen Protons wird einerseits durch den induktiven Effekt des Ammoniumstickstoffs und durch den Einfluß der Phenylgruppe begünstigt, andererseits durch die nahe Nachbarschaft des negativen Kohlenstoffs, der in diesem Fall als sehr starke Base ein großes Neutralisierungsvermögen besitzt. Man kann den Austausch des Protons auch als eine Säure-Basen-Reaktion im Sinne von Broensted formal deuten. Das acidifizierte α-Proton des Benzylrestes neutralisiert die starke Base des negativen Kohlenstoffs über die begünstigte Fünfringkonstellation, und stellt dabei das aromatische System im Benzolkern wieder her. Die gebildete Methin-

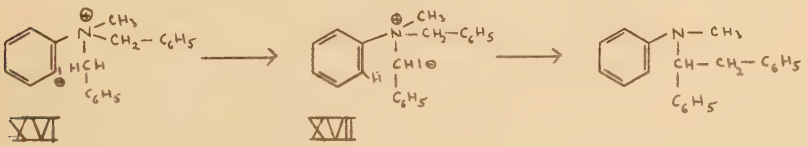
gruppe gibt nun ein Elektronendoublett unter Entladung des vierbindigen positiven Stickstoffs ab und spaltet sich in dem oben ausgeführten Sinne zu Stilben ab.

Das Gesamtergebnis der Reaktion zwischen o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid und N,N-Dimethyl-benzylamin stellt sich somit folgendermaßen dar:



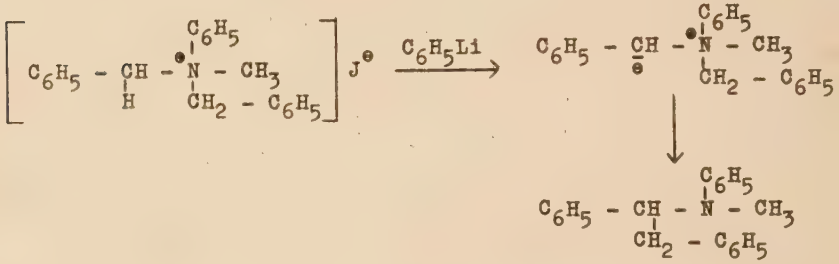
2. N-Methyl-dibenzylamin

Das aus dem o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid sich bildende Dehydrobenzol wird von dem N-Methyl-dibenzylamin zuerst nucleophil substituiert. Für die Weiterreaktion des Betains (XVI) stehen hier im Gegensatz zum N,N-Dimethyl-benzylamin zwei Benzylgruppen zur Verfügung:



Während die eine Benzylgruppe ein Proton an den Phenyl-carbeniat-Kohlenstoff abgibt unter Ausbildung des instabilen Ylids (XVII), löst sich die andere Benzylgruppe als Kation vom Ammoniumstickstoff ab, und fügt sich in den Carbeniat-Kohlenstoff des Ylids (XVII) ein. Das erwartete N-Methyl-N-phenyl-1,2-diphenäthylamin wurde in einer Ausbeute von 42 % gefunden. Die

Substanz stellt farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 57 - 58° dar, und wurde über einen Mischschmelzpunkt und einem IR-Spektrum mit authent. Substanz idendifiziert. Die Darstellung der Vergleichssubstanz erfolgte ebenfalls über eine Stevens-Umlagerung. N-Methyl-N-phenyl-dibenzylammoniumjodid reagierte mit Phenyl-lithium zu N-Methyl-N-phenyl-1,2-diphenäthylamin, Lithiumjodid und Benzol in einer Ausbeute von 32 % d. Th.:



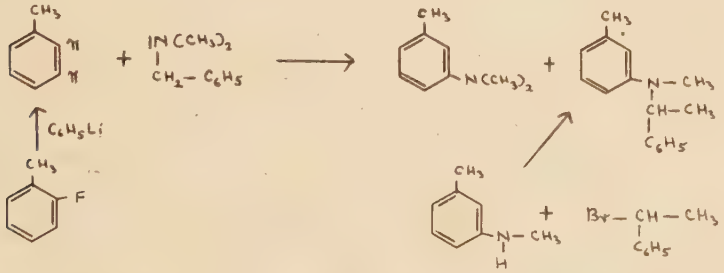
Versuche, N-Methyl-N-phenyl-benzylamin analog nach Stevens [30] der N,N-Dimethyl-benzylamin mit Benzylchlorid direkt benzylierte, mit Benzylchlorid in Gegenwart von Natriumjodid zu benzylieren, schlugen fehl. Neben dem Ausgangsmaterial wurde nur eine geringe Menge N-Methyl-N-phenyl-dibenzylammoniumjodid gefunden.

Ein disubstituiertes Anilin, in diesem Falle N-Methyl-N-benzylanilin und damit Stilben, konnte nicht gefunden werden. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten im Gegensatz zum N,N-Dimethyl-benzylamin liegt vielleicht in der verschieden stark ausgeprägten Abspaltungstendenz des Methyl- und Benzyl-Kations begründet. Durch die leichte Abspaltung und Anlagerung des mesomeriestabilisierten Benzyl-Kations kann das Ylid (XVII) sich schnell stabilisieren. Das nicht mesomeriestabilisierte Methyl-Kation löst sich dagegen langsamer und weniger gut ab, und läßt daher dem Ylid (XVII) Zeit sich durch einen anderen Reaktionsschritt zusätzlich zu stabilisieren, in diesem Beispiel durch die Bildung von N,N-Dimethylanilin und und Stilben.

3. Umsetzung des o-Fluor-toluols mit Phenyl-lithium und N,N-Dimethyl-benzylamin

Das aus o-Fluor-toluol und Phenyl-lithium sich bildende Dehydrotoluol-(2,3) müßte bei der Einwirkung von N,N-Dimethyl-benzylamin im gleichen Sinne reagieren wie das Dehydrobenzol. In diesem Falle sollten jedoch die Endprodukte o-m-Isomere darstellen. Das entstehende Isomerengemisch spräche für das intermediäre Vorhandensein der Dehydrotoluol-(2,3)-Zwischenstufe.

Isoliert werden konnten jedoch nur die entsprechenden m-Verbindungen: N,N-Dimethyl-m-toluidin und N-Methyl-α-phenäthyl-m-toluidin:



An Hand eines Stuart-Briegleb-Kalottenmodells wird die sterische Hinderung der Methylgruppe am Dehydrotoluol-(2,3) ersichtlich, welche den Angriff des freien Elektronenpaars vom Aminstickstoff aus räumlichen Gründen unwahrscheinlich erscheinen läßt. So wird verständlich, daß die nucleophile Anlagerung des N,N-Dimethyl-benzylamins nur in der räumlich begünstigten m-Stellung erfolgt. Bei Direktsubstitution könnten nur o-Produkte erwartet werden, keinesfalls aber m-Produkte.

Die Ausbeute an N,N-Dimethyl-m-toluidin betrug 10.4 % d. Th. Daß kein N,N-Dimethyl-o-toluidin mitgefaßt wurde, konnte durch Vergleichsspektren nachgewiesen werden. So können die für die Di-Substitution der o- und m-Toluidine, sowie die für die Mono-Substitution von N,N-Dimethyl-benzylamin charakteristischen

Banden im IR-Spektrum deutlich voneinander unterschieden werden.

Von dem durch Stevens-Umlagerung entstandenen N-Methyl-α-phenäthyl-m-toluidin wurden 18 % d. Th. gefunden. Auch hier lieferte die IR-Spektroskopie den Beweis für das alleinige Vorhandensein der m-Verbindung.

Die Darstellung des Vergleichspräparates erfolgte durch Einwirkung von α-Phenyl-äthylbromid auf Mono-methyl-m-toluidin.

Aus dem Neutralteil des Reaktionsgemisches wurde eine farblose Flüssigkeit gewonnen, bei welcher es sich um Dimethyldiphenylen handeln dürfte. Ob 1,8-Dimethyl-diphenylen, 1,5-Dimethyl-diphenylen, oder ein Isomerengemisch vorliegt, wurde nicht festgestellt. Dagegen wurde ein Vergleichspräparat aus o-Fluor-toluol und Phenyl-lithium dargestellt, welches in Analogie zu der Umsetzung von Fluorbenzol mit Phenyl-lithium, das zu Diphenylen führt, durch Dimerisierung des Dehydrotoluols-(2,3) zum entsprechenden Dimethyldiphenylen führen sollte. Die IR-Spektren und die Analysen der beiden Stoffe unterschieden sich nicht.

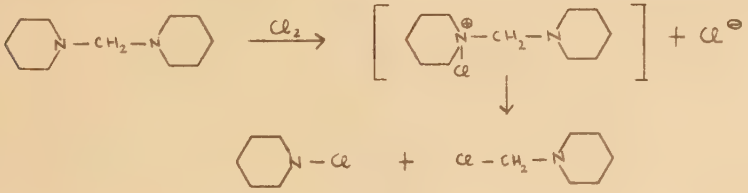
Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß nach der Anlagerung der tert. Benzylamine an das Dehydrobenzol unter Bildung von Betainen, die durch Prototopie in Ylide übergehen, die Stevens-Umlagerung die Hauptreaktion darstellt. Die erwartete Stabilisierungsreaktion der Betaine im Sinne einer o-Benzylierung findet nicht statt, da die Stevens-Umlagerung ihr den Rang abläuft.

G. Wittig [31]) stellte bei einer Nachprüfung seiner früheren Versuche fest, daß bei der Einwirkung von Triäthylamin auf das Dehydrobenzol keine o-Äthylierung des Dehydrobenzols statt findet, sondern eine Stevens-Umlagerung, welche zu N-Äthyl-N-sek.-butyl-anilin führt.

B) Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids mit Methylen-bis-aminen

Bei den bisher beschriebenen Umsetzungen des Dehydrobenzols mit tert. Aminen trat die erwartete o-Alkylierung nicht ein. Auf der Suche nach geeigneten Aminen stieß man auf die Methylen-bis-amine.

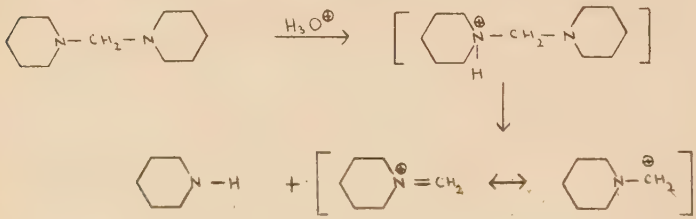
H. Böhme und E. Mundlos [32]) beobachteten die leichte Spaltbarkeit der Methylen-bis-amine, die am Beispiel des Methylen-bis-piperidins erklärt werden soll. Die sonst schwer zugänglichen N-Chlormethylamine erhielten sie durch Einwirkung von Chlor auf Methylen-bis-amine:



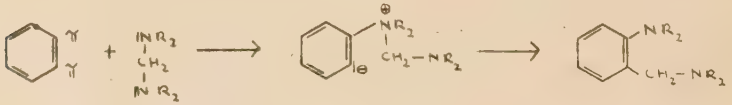
In erster Stufe addiert sich ein Chlorkation an das freie Elektronenpaar eines der beiden Stickstoffatome, wobei das Chloranion den instabilen Ammoniumkomplex neutralisiert. Die Stabilisierung des Moleküls erfolgt durch Zerfall in N-Chlormethyl-piperidin (ein α-Halogen-Amin) und N-Chlor-piperidin. Diese Reaktion des Chlors mit Methylen-bis-piperidin verläuft analog der Umsetzung des Dehydrobenzols mit Methylen-bis-piperidin. Für beide Reaktionen ist die nucleophile Aktivität des tert. Aminstickstoffs entscheidend.

Wie weiter bekannt ist, können quartäre Ammonium-Ionen nach einem nucleophilen Substitutions-Mechanismus alkylierend wirken, sofern die Abspaltung der zu übertragenden Alkylgruppe durch eine Tendenz zur Bildung eines resonanzstabilisierten Carbenium-Ions unterstützt wird [33]). Die Abspaltung des Piperidinomethyl-Kations wird begünstigt durch seine Mesomerie, welche durch die tert. Imoniumstruktur gegeben ist:

Auch Ammoniumsalze von Mannich-Basen können nach einem nucleophilen Substitutions-Mechanismus alkylierend wirken [34], wenn durch Abspaltung von Amin ein resonanzstabilisiertes Kation gebildet wird. So kann das Methylen-bis-piperidin als N,N-Vollacetal durch Einwirkung eines Protons in ein Ammonium-Ion übergeführt werden, welches weiter zerfällt unter Bildung eines "aminierten Protons" und eines Aminomethyl-[carbenium-imonium]-Ions, das seinerseits als aminomethylierendes Agens eine nucleophile Verbindung elektrophil substituieren kann:



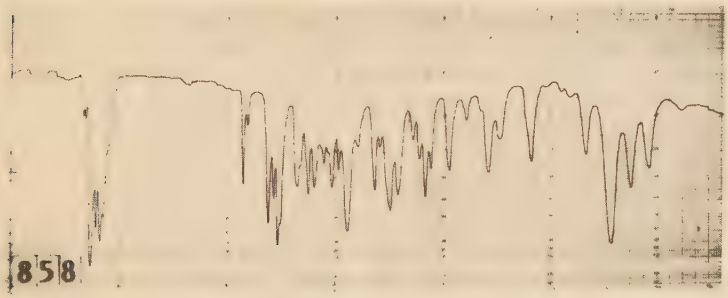
Faßt man das Dehydrobenzol als "Lewis-Säure" in seiner polaren Form auf, so läuft hier die Reaktion in völliger Analogie zu oben ab: Zuerst Einlagerung der Lewis-Säure an den Aminstickstoff (oben Proton), was einer Aminierung des Dehydrobenzols entspricht, dann Zerfall des Ammonium-Ions in ein Amin und ein Aminomethyl-[carbenium-imonium]-Ion, das als aminomethylierendes Agens das Dehydrobenzol in o-Stellung in elektrophilem Angriff stabilisiert:



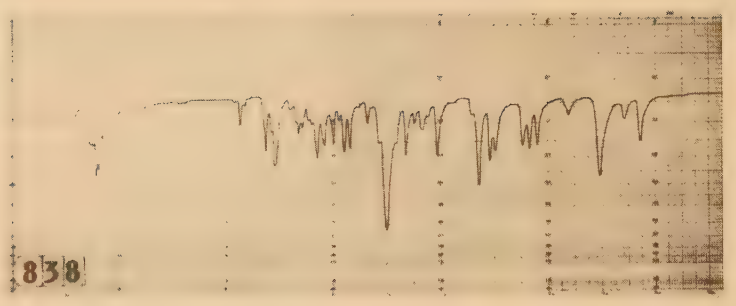
Der Annahme entsprechend entstanden bei den eingesetzten Methylen-bis-aminen die folgenden o-disubstituierten Verbindungen:

Methylen-bis-amin	o-Disubstituierte Verbindung	Ausbeute
1. Methylen-bis-piperidin	o-Piperidinobenzyl-piperidin	34.9 %
2. Methylen-bis-morpholin	o-Morpholinobenzyl-morpholin	18 %
3. Methylen-bis-dimethylamin	o-Dimethylaminobenzyl-dimethylamin	30.9 %
4. Methylen-bis-diäthylamin	o-Diäthylaminobenzyl-diäthylamin	23.5 %

Die Idendität der aus den Umsetzungen von Methylen-bis-aminen mit o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid gewonnenen o-Aminobenzylamine mit den Vergleichspräparaten wurde durch das Fehlen einer Mischschmelzpunktsdepression und die Übereinstimmung der IR-Spektren der Pikrate bewiesen.



IR-Spektrum des o-Piperidinobenzyl-piperidins



IR-Spektrum des o-Morpholinobenzyl-morpholins

Darstellung:

1. des o-Piperidinobenzyl-piperidins durch Piperidin-Ringschluß an o-Aminobenzyl-piperidin mit 1,5-Dibrompentan (37.7 % d. Th.).
   Hellgelbes Öl; Sdp.: 102 - 105°/0.005 mm;
   Di-Pikrat; Schmp.: 160 - 161°;

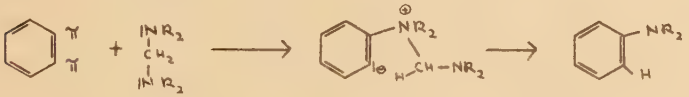
2. des o-Morpholinobenzyl-morpholins durch Umsetzung von o-Nitrobenzyl-chlorid mit Morpholin zu o-Nitrobenzyl-morpholin, dessen Reduktion zu o-Aminobenzyl-morpholin und Morpholin-Ringschluß mit Hilfe von 2,2'-Dichlor-diäthyläther (37.2 % d. Th.).
   Farblose Kristalle; Schmp.: 79 - 80°;
   Mono-Pikrat; Schmp.: 183 - 184°;

3. des o-Dimethylaminobenzyl-dimethylamins aus o-N,N-Dimethylamino-phenyl-magnesiumbromid und Butoxymethyl-dimethylamin durch Transaminomethylierung (23 % d. Th.).
   Hellgelbe Flüssigkeit; Sdp.: 109 - 110°/14 mm;
   Di-Pikrat; Schmp.: 153 - 154°;

4. des <u>o-Diäthylaminobenzyl-diäthylamins</u> aus o-Aminobenzyl-diäthylamin durch Alkylierung mit Äthyljodid (63.6 % d. Th.).
Hellgelbe Flüssigkeit; Sdp.: 137 - 139°/12 mm;
<u>Di</u>-Pikrat; Schmp.: 125 - 126°.

Auffallend ist, daß das o-Morpholinobenzyl-morpholin als Ausnahme ein Mono-Pikrat gibt. Auch das o-Aminobenzyl-morpholin läßt sich nur als Mono-Pikrat fassen.

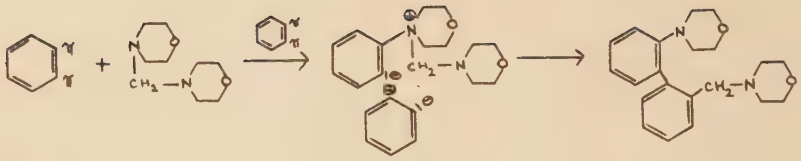
Als Nebenreaktion bildeten sich wie bei den Umsetzungen mit den tert. Benzylaminen N,N-Dialkylaniline. Durch IR-Spektren und Mischschmelzpunkte der Pikrate wurde die Gleichheit der Substanzen festgestellt:



Eingesetztes Amin	N,N-Dialkyl-anilin	Ausbeute
1. Methylen-bis-piperidin	N-Phenyl-piperidin	18.6 %
2. Methylen-bis-dimethyl-amin	N,N-Dimethyl-anilin	36.8 %
3. Methylen-bis-diäthyl-amin	N,N-Diäthyl-anilin	27.7 %

Nur das Methylen-bis-morpholin zeigte hierin eine Ausnahme. Ein entsprechendes N-Phenyl-morpholin war nicht aufzufinden. Dafür wurde ein Produkt isoliert, welches aus farblosen Kristallen bestand, und einen Schmelzpunkt von 200 - 201° hatte.

Wird folgender Reaktionsmechanismus angenommen, so decken sich die berechneten mit den gefundenen Daten:



Der erste Reaktionsschritt bestände in einer Einlagerung des freien Elektronendoubletts am tert. Stickstoffatom in die Oktettlücke am Kohlenstoffatom des aufpolarisierten Dehydrobenzols. Das instabile Betain reagierte mit einem zweiten Molekül Dehydrobenzol unter Diphenylbildung und unter gleichzeitiger Anlagerung des vom Ammoniumstickstoff losgelösten Morpholinomethyl-Kations. Die gebildete Verbindung wäre ein 2-Morpholino-2'-morpholinomethyl-diphenyl.

$C_{21}H_{26}N_2O_2$ (338.4)	Ber.	C 74.54	H 7.74	N 8.28
	Gef.	C 74.54	H 7.70	N 8.45

Das gefundene Molekulargewicht beträgt 309 (Ber. 338.4).

Das IR-Spektrum der Substanz gibt einen Hinweis auf eine o-disubstituierte Verbindung. Da kein Vergleichspräparat hierfür vorliegt, kann jedoch keine endgültige Aussage gemacht werden. Das oben Gesagte darf nur als Versuch einer Erklärung gewertet werden.

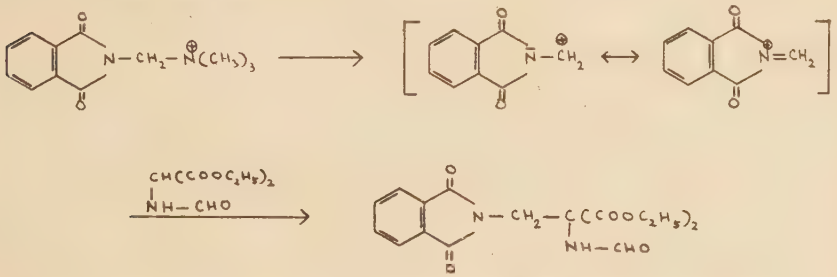
Abschließend ist festzustellen, daß die Methylen-bis-amine, wie erwartet, das Dehydrobenzol primär aminieren unter Ausbildung eines quartären Ammonium-Ions (Betain), das seinerseits sekundär aminomethylierend auf das Dehydrobenzol einwirkt. Die Endprodukte sind o-substituierte Benzylamine.

C) Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids mit Mannich-Basen

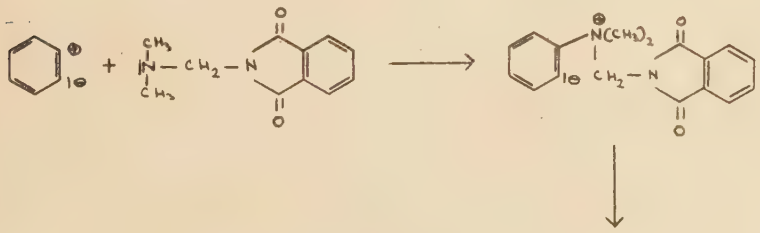
1. Dimethylaminomethyl-phthalimid

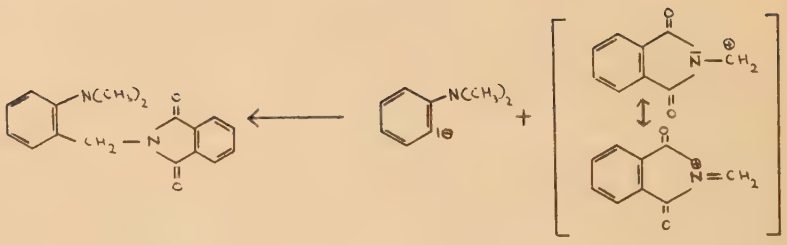
2. Morpholinomethyl-succinimid

Aus den Arbeiten von H. Hellmann und Mitarbeitern [33]) war bekannt, daß die quartären Salze der Dialkylaminomethyl-phthalimide alkylierend wirken, da die Loslösung des zu übertragenden Phthalimidomethyl-Restes aus dem Verbande des Phthalimidomethyl-trialkyl-ammoniumions durch Resonanzstabilisierung dieses Restes als Carbenium-Ion begünstigt wird. Z. B. setzt sich das Jodmethylat von Dimethylaminomethyl-phthalimid mit Natrium-formamino-malonester glatt zum Phthalimidomethyl-formamino-malonester um:

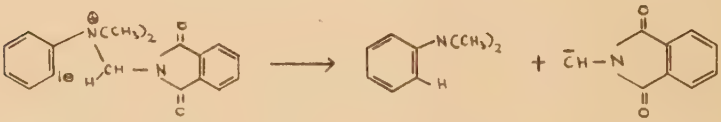


Aus Analogiegründen war zu folgern, daß das Dimethylaminomethyl-phthalimid nach Addition an Dehydrobenzol das Phthalimidomethyl-carbeniumion abspalten würde, um es im Sinne einer C-Alkylierung an die o-Stellung des Dehydrobenzols anzulagern:





Außerdem sollte durch Wanderung eines Protons zum Dehydrobenzol N,N-Dimethyl-anilin gefaßt werden können:



Das Elektronendoublett am Amidostickstoff dürfte wohl kaum für die Einlagerung in das Dehydrobenzol verfügbar sein, da es durch die beiden benachbarten Carbonylgruppen beansprucht wird.

Bei der Aufarbeitung des Versuches gelang es nicht, Dimethylanilin zu fassen. Dagegen wurde eine Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 63 - 64°/13 mm erhalten. Der niedrige Siedepunkt schloß bei der Konstitutionsaufklärung von vornherein ein Phthalimid-Derivat aus.

Das IR-Spektrum deutete auf folgende Konstitutionsmerkmale hin:

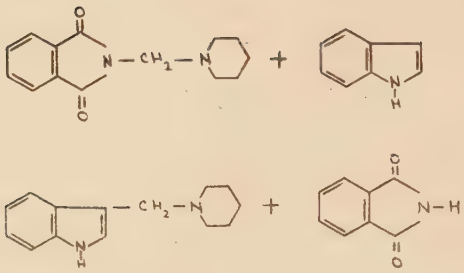
1. o-disubstituierte Verbindung;
2. tertiäres Amin;
3. aromatisches System.

IR-Spektrum des o-Fluorbenzyl-dimethylamins

Ein UV-Spektrum sollte über die Haftstelle des Aminstickstoffatoms Aufschluß geben. Ist ein Aminstickstoffatom direkt an den Benzolkern gebunden, so wird bei Fixierung des freien Elektronenpaares am Stickstoff durch Salzbildung die Mesomerie mit dem aromatischen System aufgehoben, was sich in einer Verschiebung der Banden nach kürzeren Wellen hin ausdrückt. Bei Messungen in neutralem und in salzsaurem Alkohol konnte jedoch eine Verschiebung nicht festgestellt werden. Daraus ergab sich die Schlußfolgerung, daß das Stickstoffatom nicht am Benzolkern haftet.

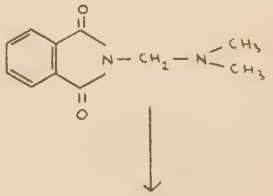
Diese Befunde gaben der Annahme, daß die Reaktion nicht über das Dehydrobenzol verlaufen war, einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit. Die qualitative Analyse ergab die überraschende Tatsache der Anwesenheit von Fluor.

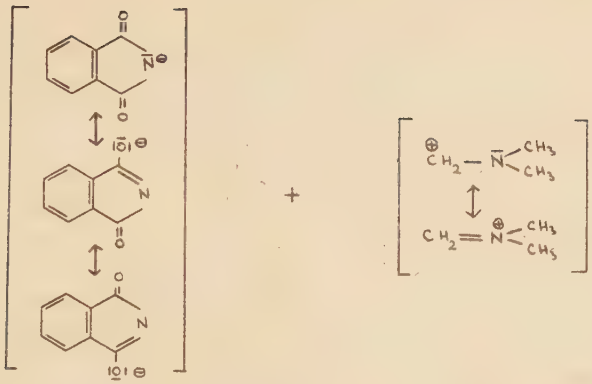
H. Hellmann und Mitarbeiter [35]) wiesen in früheren Arbeiten darauf hin, daß Dialkylaminomethyl-phthalimide selbst im Gegensatz zu ihren quartären Salzen keine C-alkylierende Fähigkeit besitzen, dafür aber zur Transaminomethylierung neigen. So erfolgt zwischen N-Piperidinomethyl-phthalimid mit Indol als C-H acider Substanz eine Transaminomethylierung zu N-Skatylpiperidin und Phthalimid:



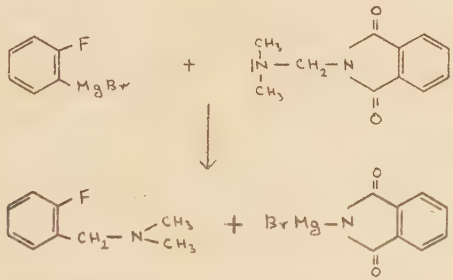
Derartige Transaminoalkylierungen gelingen immer dann besonders leicht, wenn ein schwach nucleophiler Rest in der Aminoalkyl-Verbindung gebunden ist, und ein stärker nucleophiler Stoff angeboten wird.

Überträgt man diese Vorstellungen auf das Verhalten von o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid bei der Einwirkung von Dimethylaminomethyl-phthalimid, so wird der Gedanke an eine Transaminomethylierung nahe gelegt. Im o-Fluorbenzol sind die beiden benachbarten Wasserstoffatome stark acidifiziert, wie bereits früher erwähnt wurde. Im o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid wird die normal vorhandene polarisierte Kohlenstoff-Metall-Bindung durch den induktiven Effekt des Fluors noch stärker ausgeprägt; es liegt also eine hohe Nucleophilie vor, welche die Transaminomethylierung auslöst. Das Dimethylaminomethyl-phthalimid spaltet sich bei dieser Reaktion in zwei mesomeriestabilisierte Ionen auf, nämlich in ein Aminomethyl-Kation und ein Phthalimid-Anion, welche die Transaminomethylierung zusätzlich begünstigen:





Die Reaktion mit o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid müßte auf Grund der vorher angeführten Tatsachen folgenden Verlauf genommen haben:



Die hierbei entstandene Verbindung würde den Ergebnissen des IR-, UV-Spektrums und der qualitativen Analyse Genüge leisten.

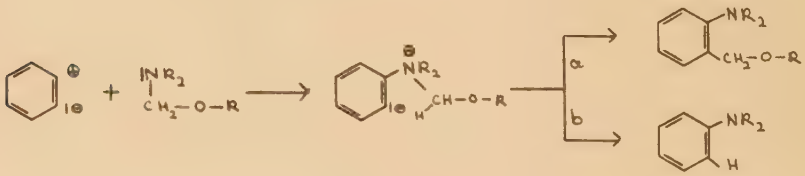
Bei der Aufarbeitung des Versuches wurden 29 % Phthalimid, und 23 % o-Fluorbenzyl-dimethylamin gefunden. Das Fluorderivat wurde als Pikrat isoliert, dessen Analyse zutreffende Werte lieferte. Ein Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat ergab keine Depression.

Um diesen angenommenen Reaktionsmechanismus zu erhärten, wurde eine analoge Verbindung eingesetzt, nämlich das Morpholinomethyl-succinimid. Dabei konnten der Annahme entsprechend 0.98 g (20.2 % d. Th.) o-Fluorbenzyl-morpholin isoliert werden.

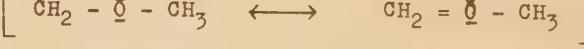
Damit war eindeutig der Tatbestand gegeben, daß bei dieser Umsetzung das intermediäre Auftreten von Dehydrobenzol unterbleibt. Man wird den Verhältnissen gerecht, wenn man diese Umsetzung in den Rahmen des Reaktionstypus der Aminomethylierung einordnet.

D) Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids mit N-Alkoxymethyl-aminen

Im Gegensatz zu den Methylen-bis-aminen, die N,N-Vollacetale darstellen, liegt in den N-Alkoxymethyl-aminen ein N,O-Vollacetal vor. Es wurde vermutet, daß sich N-Alkoxymethyl-amine in primärer Reaktion mit dem tert. Aminstickstoff in die polare Form des Dehydrobenzols einlagern;



das Alkoxymethyl-Kation abspalten und dieses in elektrophiler Reaktion an das Dehydrobenzol addieren. Dem Alkoxymethyl-Kation kann folgende schwache Resonanz-Stabilisierung zugeschrieben werden:



Der Weg b) müßte, wie an früheren Beispielen formuliert, zu N-Phenyl-aminen führen.

Es war jedoch nicht möglich, aus dem Reaktionsgemisch N-Phenyl-amine zu isolieren. Die IR-Spektren ergaben aber Hinweise auf o-disubstituierte Verbindungen.

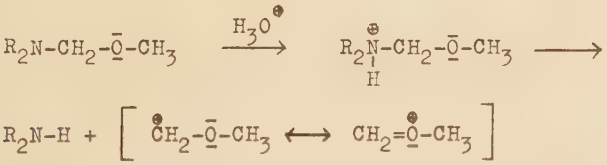
In der Literatur sind Beispiele für die Einwirkung von Grignard-Verbindungen auf N-Alkoxymethyl-amine beschrieben:

$$J\text{-}Mg\text{-}CH_3 + C_2H_5\text{-}O\text{-}CH_2N(Alk)_2 \longrightarrow CH_3\text{-}CH_2\text{-}N(Alk)_2 + C_2H_5\text{-}O\text{-}MgJ$$

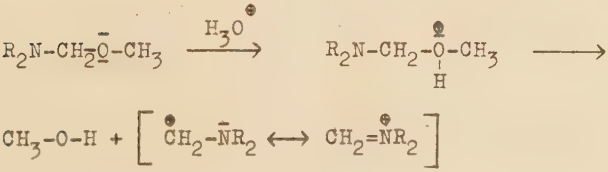
So gelang es H. Hellmann und G. Opitz [36], bei der Umsetzung von N-Methoxymethyl-piperidin mit Phenyl-lithium das erwartete N-Benzyl-piperidin zu isolieren. In der eigenen Arbeit wurde diese Reaktion am Beispiel des N-Methoxymethyl-morpholins mit Phenyl-lithium ausgeführt, wo sie zu N-Benzyl-morpholin führte.

Spaltet man N-Alkoxymethyl-amine durch Säure, so sollte man annehmen, daß der Stickstoff als das am stärkste basische Zentrum des Moleküls das Proton an sich zieht, und die Spaltung an der C-N-Bindung erfolgt. Unter den genannten Bedingungen spaltet aber nicht die C-N-, sondern überraschender Weise die C-O-Bindung auf. Eine Betrachtung der Stabilität der Ionen zeigt eine verschieden starke Resonanz-Stabilisierung [36]:

a)



b)



Nach a) entsteht ein durch Resonanz mit seiner Oxoniumform stabilisiertes Carbenium-Ion.

Nach b) bildet sich ein Carbenium-Ion, welches in Mesomerie mit seinem tert. Imonium-Ion steht.

Da Stickstoff stärker als Sauerstoff zur Ausbildung von Onium-Strukturen neigt, ist die Resonanz-Energie bei b) größer als bei a).

Bei den hier beschriebenen Umsetzungen erfolgt der Angriff dementsprechend an der metallierten Stellung.

Faßt man alle Befunde zusammen, nämlich

1. keine N-Phenyl-amine,
2. IR-Spektren = o-disubstituierte Verbindungen,
3. Aminomethyl-Kationen-Bildung bevorzugt,
4. positive Fluornachweise,

so liegt es nahe, die Umsetzungen als Aminomethylierungen von Grignard-Verbindungen zu formulieren:

Folgende N-Alkoxymethyl-amine wurden mit dem o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid zur Reaktion gebracht.

N-Alkoxymethyl-amin	o-Fluorbenzyl-amin	Ausbeute
1. N-Methoxymethyl-piperidin	o-Fluorbenzyl-piperidin	52 %
2. N-Methoxymethyl-morpholin	o-Fluorbenzyl-morpholin	58 %
3. N-Butoxymethyl-dimethyl-amin	o-Fluorbenzyl-dimethylamin	38 %

Die Echtheit der Substanzen wurde durch die Mischschmelzpunkte der Pikrate mit authent. Material bestätigt.

Darstellung der o-Fluorbenzyl-dialkylamine
aus o-Fluorbenzyl-bromid

1. mit Piperidin zum o-Fluorbenzyl-piperidin (65 % d. Th.).
   Farblose Flüssigkeit; Kp.: 121 - 123°/12 mm.
   Pikrat, Schmp.: 201 - 202°;

2. mit Morpholin zum o-Fluorbenzyl-morpholin (85 % d. Th.).
   Farblose Flüssigkeit; Kp.: 133 - 134°/12 mm.
   Pikrat, Schmp.: 217 - 218°;

3. mit Dimethylamin zum o-Fluorbenzyl-dimethylamin (47 % d. Th.).
   Farblose Flüssigkeit; Kp.: 62 - 63°/12 mm.
   Pikrat, Schmp.: 144 - 145°.

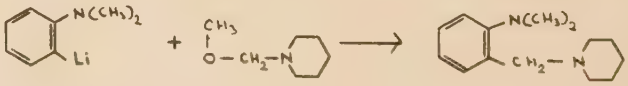
V. Reaktionen lithium- und magnesiumorganischer Verbindungen mit N-Alkoxymethyl-aminen und Methylen-bis-aminen

Sinn dieser Umsetzungen war, Modellreaktionen durchzuführen, welche es ermöglichen sollten, Vergleichspräparate auf dieselbe Art und Weise darzustellen.

Für die Einführung einer Dialkylaminomethylgruppe in ein o-metalliertes N,N-Dialkylanilin dienten als Ausgangsprodukte o-Brom-N,N-dimethylanilin, welches entweder in die lithium- oder magnesiumorganische Verbindung überführt wurde, und N-Alkoxymethyl-amine bzw. Methylen-bis-amine, die befähigt sind eine Dialkylaminomethylgruppe zu liefern.

In Analogie zu Versuchen von H. Hellmann und G. Opitz [36], in denen N-Methoxymethyl-piperidin mit Phenyl-lithium umgesetzt wurde, wurde N-Methoxymethyl-morpholin mit Phenyl-lithium zur Reaktion gebracht und erwartungsgemäß das Benzylmorpholin in einer Ausbeute von 58 % isoliert. Auf Grund dieser Erfahrungen wurde der Versuch unternommen, auf o-Lithium-N,N-dimethylanilin N-Methoxymethyl-piperidin und N-Methoxymethyl-morpholin einwirken zu lassen.

Die Darstellung des o-Lithium-N,N-dimethylanilins erfolgte nicht nach H. Gilmann und I. Banner [37]) aus o-Brom-N,N-dimethylanilin und Butyl-lithium in absol. Äther, sondern aus o-Brom-N,N-dimethylanilin und metallischem Lithium in absol. Tetrahydrofuran. Tetrahydrofuran besitzt im Gegensatz zum Diäthyläther weitaus größeres Lösevermögen für Salze, so daß bei diesem Lösungsmittel die Metallierung direkt mit metallischem Lithium durchgeführt werden kann. Die Darstellung der metallorganischen Verbindung erfolgte durch Zutropfen des o-Brom-N,N-dimethylanilins zu den vorgelegten Lithiumschnitzeln in absolutem Tetrahydrofuran. Das Tetrahydrofuran wurde von Beginn an zum leichten Sieden erwärmt. Den Eintritt der Reaktion erkannte man an einem Dunkelwerden und an dem Weitersieden der Lösung ohne äußere Wärmezufuhr. Nach Zugabe des N-Methoxymethyl-piperidins zur noch warmen Lösung des o-Lithium-N,N-dimethylanilins unter Stickstoff wurde das Reaktionsgemisch noch 1 Stdn. gekocht. Der vermutete Reaktionsverlauf ist:



Bei der Aufarbeitung konnten 45 % d. Th. N,N-Dimethylanilin gefaßt werden, welche als Pikrat identifiziert wurden.

Im Wasserstrahlvakuum ging bei 95 - 100° eine farblose Flüssigkeit über, deren Pikrat vom Schmp. 151 - 152° mit dem Pikrat des N,N-Dimethylanilins eine Schmelzpunktsdepression ergab, un

dessen Analyse ebenfalls nicht auf das Dimethylanilin paßte.

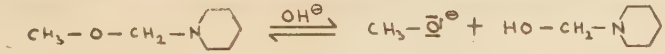
$C_{26}H_{28}N_8O_{14}$ (676.5)	Ber.	C 46.15	H 4.17	N 16.56
	Gef.	C 42.32	H 4.69	N 17.92

Schmelzpunkt, IR-Spektrum und Analysenwerte zeigten dagegen vollkommene Übereinstimmung mit Piperidin-Pikrat.

$C_{11}H_{14}N_4O_7$ (314.2)	Ber.	C 42.04	H 4.49	N 17.92

Der Siedepunkt der Base stimmt mit dem vom Methylen-bis-piperidin überein (Kp. 100 - 102°/12 mm), während der des N-Methoxymethyl-piperidins bei 44°/12 mm liegt. Eine Verwechslung ist also ausgeschlossen. Auch die Art der Pikratbildung und dessen Löslichkeit entspricht der Bildung des Piperidin-Pikrats aus Methylen-bis-piperidin bei der Einwirkung von äthanolischer Pikrinsäurelösung. Diese Befunde sprechen für die Entstehung von Methylen-bis-piperidin, während der Reaktion oder der Aufarbeitung. Da bei Einwirkung von o-Lithium-N,N-dimethylanilin auf N-Methoxymethyl-piperidin kein Methylen-bis-piperidin entstehen kann, ist anzunehmen, daß es bei der Aufarbeitung gebildet wird.

Bei der Zersetzung des o-Lithium-N,N-dimethylanilins mit Wasser entsteht Lithiumhydroxyd und damit ein alkalisches Milieu, in dem sich das N-Methoxymethyl-piperidin zum Methylen-bis-piperidin umwandeln kann. Durch einen Blindversuch kann gezeigt werden, daß N-Methoxymethyl-piperidin tatsächlich in alkalischer Lösung in Methylen-bis-piperidin umgewandelt wird:

1) 

2)

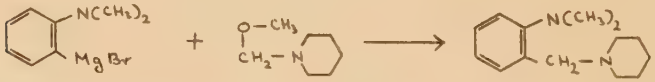
Der große Überschuß an Hydroxyl-Ionen verschiebt das Gleichgewicht in 1) und 2) von links nach rechts. Das entstehende Hydroxymethyl-piperidin kann sich mit nach 2) freiwerdendem

Piperidin zum Methylen-bis-piperidin vereinigen:

3)

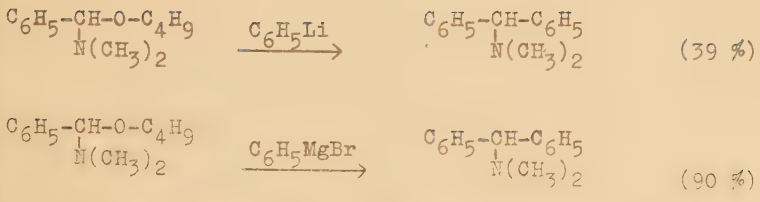
Die Tendenz zur Bildung des symmetrischen Produktes ist bei diesen Verbindungen besonders groß. Damit ist die Bildung des Methylen-bis-piperidins zwanglos erklärt [36]). Bei Einwirkung von N-Methoxymethyl-morpholin auf o-Lithium-N,N-dimethylanilin entstand Methylen-bis-morpholin, welches auf Grund des Siedepunktes, einer Titration mit 0.1n Salzsäure, und des aus Methylen-bis-morpholin gewonnenen Morpholin-Pikrats einwandfrei idendifiziert werden konnte. Die Frage nach der Entstehung der Methylen-bis-amine ist damit geklärt, nicht aber die nach dem Ausbleiben der Reaktion mit o-Lithium-N,N-dimethylanilin.

Zur Klärung dieses Problems wurde o-Brom-N,N-dimethylanilin in die magnesiumorganische Verbindung übergeführt, und dann mit N-Methoxymethyl-piperidin und N-Methoxymethyl-morpholin zur Reaktion gebracht:



Bei der Aufarbeitung wurde eine hellgelbe Flüssigkeit vom Siedepunkt 93 - 94°/0.01 mm, deren Bi-Pikrat erkennen ließ, daß das erwartete o-Dimethylaminobenzyl-piperidin (36 % d. Th.) entstanden war, gefunden. Die entsprechende Umsetzung mit Methoxymethyl-morpholin führte zu o-Dimethylaminobenzyl-morpholin (30 % d. Th.).

Die Versuche lassen ein unterschiedliches Verhalten der lithium- und magnesiumorganischen Verbindungen gegenüber den N-Alkoxymethyl-aminen erkennen. Die magnesiumorganische Verbindung stellt die reaktivere Form dar. A. T. Stewart und Ch. R. Hauser [38]) führen die Verschiedenheit in der Reaktionsfähigkeit der metallorganischen Verbindungen auf die unterschiedliche Fähigkeit Koordinationskomplexe zu bilden zurück:



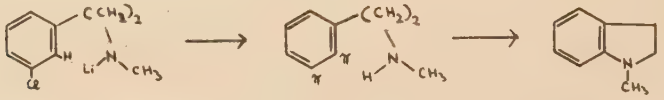
Bei Umsetzung von N-Alkoxymethyl-amin mit Phenyl-magnesiumbromid erhielten sie eine Ausbeute von 90 %, bei der mit Phenyllithium nur eine von 39 % . A. T. Stewart und Ch. R. Hauser stellen die beiden nachstehenden Koordinationskomplexe zur Diskussion:

XVIII XIX

Beim Komplex (XVIII) lagern sich zwei Moleküle Amin mit ihrem freien Elektronenpaar am Stickstoffatom in die zwei unbesetzten Elektronenlücken des Magnesiummoleküls ein. Im Fall (XIX) dagegen steuert sowohl das Stickstoffatom als auch das Sauerstoffatom des gleichen Moleküls je ein Elektronenpaar zur Auffüllung der beiden freien Elektronenlücken am Magnesiumatom bei. Das Lithium ist anscheinend weniger als das Magnesium befähigt, derartige Koordinationskomplexe zu bilden. Daß die lithiumorganische Verbindung in den eigenen Versuchen nicht reagierte, ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die o-ständige benachbarte Dimethylaminogruppe das Lithium koordinativ absättigt, wodurch die Reaktivität des Lithiums zu gering wird, um gegenüber den N-Alkoxymethyl-aminen noch wirksam werden zu können. Für die Metallierung des o-Brom-N,N-dimethylanilins

spricht die Tatsache, daß bis zu 62.5 % d. Th. N,N-Dimethylanilin gefaßt werden konnte. Ein Austausch Metall-Halogen hat also stattgefunden.

R. Huisgen und Mitarbeiter [21]) führten die N-Lithium-Derivate von Methyl-[ß-(m-chlor-phenyl)-äthyl]-amin in N-Methyldihydroindol über:

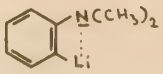


Der Ringschluß verläuft über das Arin. Sie nahmen hierbei Molekularkomplexe des Phenyl-lithiums bzw., bei Zugabe von Lithium-diäthylamid, des Lithium-diäthylamids mit der o. g. Verbindung an:

Bei lithiumorganischen Verbindungen sind Autokomplexe durchaus bekannt [39]): Phenyl-lithium ist in Äther dimer [40]); G.Wittig [41]) vermochte Phenyl-natrium mittels Phenyl-lithiums im Komplex $[(C_6H_5)_2Li]$ Na zu stabilisieren; R. Huisgen und Mitarbeiter interpretieren die Komplexe der substituierten Lithium-amide folgendermaßen:

$$\left[R_2N\text{-}Li\text{-}NR_2'\right]^{\ominus}\ Li^{\oplus}$$

Demgemäß dürfte beim o-Lithium-N,N-dimethylanilin gleichfalls eine intramolekulare Komplexbildung folgender Art anzunehmen sein:



ntsprechend den Umsetzungen von Phenyl-magnesiumbromid mit
ethylen-bis-aminen [42]), die zu den Benzylaminen führen, wurde
henyl-lithium mit Methylen-bis-piperidin und Methylen-bis-
orpholin zur Reaktion gebracht. Nach der Zugabe des Phenyl-
ithiums zu den Methylen-bis-aminen schied sich ein salzartig
ussehender, fast farbloser Niederschlag ab, und die Lösung
ellte sich deutlich auf. Aus der Aufhellung der braunen äther.
henyl-lithium-Lösung ist ersichtlich, daß das Phenyl-lithium
it dem Methylen-bis-amin eine Bindung eingegangen sein muß.
as Reaktionsgemisch wurde 3 Stdn. bei starkem Sieden erhitzt.
ei der Aufarbeitung konnten die eingesetzten Methylen-bis-
mine zurückerhalten werden. Eine Aminomethylierung des Ben-
olkern war also nicht erfolgt.

uletzt sei ein weiteres Beispiel angeführt, welches die
chwierigkeit des ganzen Problems aufzeigt: Durch Reaktion von
-Fluor-phenyl-magnesiumbromid mit sich selbst in absol. Tetra-
ydrofuran entsteht als Hauptprodukt Triphenylen [43]), während
ei der Reaktion von o-Fluor-brombenzol mit Lithiumamalgam in
bsol. Äther, bei welcher sich primär o-Fluor-phenyl-lithium
ildet, Diphenylen [44]) als Hauptprodukt resultiert. Beide Ana-
ogiereaktionen führen also nicht zum gleichen Endprodukt.

bschließend ist zu sagen, daß das o-N,N-Dimethylamino-phenyl-
agnesiumbromid gegenüber den N-Alkoxymethyl-aminen und Me-
hylen-bis-aminen sich als reaktiver erweist als das o-Lithi-
m-N,N-dimethylanilin, und daß die lithiumorganischen Verbin-
ungen ebenfalls in der Lage sind Komplexe zu bilden, wobei
ich diese Komplexbildung hemmend oder fördernd auf die Reak-
ion auswirken kann.

VI. Zusammenfassung

Den in dieser Arbeit durchgeführten Versuchen kann als Ergebnis entnommen werden, daß

1. tert. Benzylamine mit dem o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid und dem o-Fluor-m-tolyl-lithium mit größter Wahrscheinlichkeit über das Dehydrobenzol als intermediäre Zwischenstufe reagieren. Bei den o. g. Aminen findet jedoch nicht wie angenommen eine o-Benzylierung des Dehydrobenzols statt. Vielmehr lagert das nach der Anlagerung des tert. Amins an das Dehydrobenzol entstehende "Betain" sich in ein "Ylid" um, welches sich durch eine Stevens-Umlagerung stabilisiert. Als Nebenprodukte entstehen hierbei N,N-Dialkyl-aniline;

2. die Methylen-bis-amine auf Grund ihrer leichten Spaltbarkeit nach der Anlagerung an das Dehydrobenzol offenbar resonanzstabilisierte Aminomethyl-Kationen abspalten, welche aminomethylierend auf das Dehydrobenzol einwirken. Die erwarteten o-disubstituierten Verbindungen wurden vorgefunden. Mit Ausnahme des Methylen-bis-morpholins entstehen auch hier N,N-Dialkyl-aniline;

3. die Reaktion mit den Mannich-Basen des Phthalimids und Succinimids überhaupt nicht über das Dehydrobenzol verläuft. Die Basen wirken vielmehr aminomethylierend auf das Dehydrobenzol ein unter Ausbildung von o-Fluor-N,N-dialkyl-benzylaminen;

4. die N-Alkoxymethyl-amine wie die o. g. Mannich-Basen sich mit o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid umsetzen. Auch hier unterbleibt die intermediäre Ausbildung von Dehydrobenzol.

5. ein deutlicher Unterschied in der Reaktivität der lithium- und magnesiumorganischen Verbindungen gegenüber N-Alkoxymethyl-aminen und Methylen-bis-aminen besteht. Die reaktivere Verbindung stellt in diesem Falle die magnesiumorganische Verbindung dar.

Experimenteller Teil

Allgemeines

Sämtliche angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Sie wurden mit dem Monoscop-Schmelzpunktsapparat bestimmt.

Die luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in einem getrockneten Stickstoffstrom durchgeführt, der zur Befreiung von Sauerstoff über eine mit Kupfer versehene Infusorienerde bei 200° geleitet wurde.

VII. Beschreibung der Versuche

A) Umsetzungen tert. Benzylamine mit o-metallierten Fluoraromaten

1. N,N-Dimethyl-benzylamin mit o-Fluor-phenyl-magnesiumbromid

In einen mit Stickstoff gefüllten 100 ccm Vierhalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und 2 Tropftrichtern versehen war, legte man 0.73 g (30 m Grammatome) Magnesium vor. In dem einen Tropftrichter wurden 4.37 g (25 mMol) o-Fluor-brombenzol in 14 ccm absol. Tetrahydrofuran, in dem anderen 4.05 g (30 mMol) N,N-Dimethyl-benzylamin in 8 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst. Durch Zugabe der Lösung des o-Fluor-brombenzols zum Magnesium trat nach drei bis vier Min. Reaktion unter Erwärmung ein. In einem Schuß ließ man nun das N,N-Dimethyl-benzylamin unter Rühren in die Reaktionsmischung einlaufen. Die Reaktion, die sich zum lebhaften Sieden erhitzte, wurde durch zeitweises Kühlen gemäßigt. Die Lösung färbte sich hellbraun. Anschließend wurde noch 2 Stdn. zum leichten Sieden erhitzt. Das Magnesium war weitgehend verbraucht. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches hinterblieb eine braune Lösung mit einem kristallinen Niederschlag von Magnesiumbromid-fluorid.

Die Lösung wurde nun mit 30 ccm gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und von überschüssigem Magnesium abdekantiert. Die gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hat die Eigenschaft, Magnesiumsalze zu lösen, sich jedoch nicht mit Tetrahydrofuran zu mischen. Die Ammoniumchlorid-Lösung ätherte man nochmals aus und vereinigte die Auszüge. Die äther. Lösung wurde zur Entfernung der Amine mit 2n Salzsäure ausgeschüttelt, anschließend mit Wasser gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert.

Ein dunkelbrauner zäher Rückstand blieb zurück. Diesen unterwarf man einer 2-stdg. Wasserdampfdestillation. Das hierbei

Übergegangene Stilben wurde aus wenig Äthanol umkristallisiert. 45 mg Stilben (4.95 % d. Th., bezogen auf entstandenes N,N-Dimethyl-anilin) wurden erhalten. Die Substanz schmolz bei 125 - 126° und gab mit einer Vergleichssubstanz keine Schmelzpunktsdepression. Zurück blieben 0.7 g eines braunen Harzes. Bei einer anderen Umsetzung löste man den braunen Rückstand in Äthanol und versetzte die Lösung mit 1,3,5-Trinitrobenzol, worauf die gelbe Additionsverbindung ausfiel. Ein Vergleich des hiervon aufgenommenen IR-Spektrums mit einem authent. Präparat zeigte die Idendität beider.

Die salzsauren Auszüge wurden vereinigt und mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Das dabei als Öl ausgeschiedene Amingemisch wurde ausgeäthert, die äther. Schicht abgetrennt, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, und der Äther abgezogen. Dabei blieb eine rotbraune Flüssigkeit zurück.

Bei ihrer fraktionierten Destillation gingen bei Sdp. 74 - 76°/ 3 mm 1.23 g Dimethyl-anilin über (40.7 % d. Th.), dessen Pikrat bei 157 - 158° schmolz. Ein Mischschmelzpunkt ergab keine Depression. Mit dem restlichen Öl wurde eine Hochvakuumdestillation durchgeführt. Bei 100 - 102°/0.005 mm destillierten 1.12 g Methyl-phenyl-α-phenäthylamin als hellgelbes Öl über (21.2 % d. Th.). Das Pikrat schmolz bei 117 - 118°(Äthanol).

4.232 mg Subst.: 8.865 mg CO_2, 1.670 mg H_2O
4.457 mg Subst.: 0.485 ccm N_2 (27°/760.5 mm)

$C_{15}H_{17}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (440.4) Ber. C 57.27 H 4.58 N 12.72
Gef. C 57.15 H 4.42 N 12.51

Zwischen 150 - 180°/0.005 mm destillierte ebenfalls eine gelbe ölige Substanz, die noch nicht idendifiziert wurde. Als Rückstand ergaben sich 0.4 g braune Harze.

a) Darstellung des N-Methyl-N-phenyl-α-phenäthylamins

Zu 9.3 g (0.1 Mol) N-Methylanilin wurden 18.5 g (0.1 Mol) α-Phenyl-äthylbromid [45]) unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch, das ins Sieden kam, wurde anschließend noch 8 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Mit 2n Salzsäure wurde das Reaktionsgemisch zersetzt, mit Kaliumhydroxyd alkalisch gemacht und die ausgeschiedenen Amine wurden ausgeäthert. Nach der Abdestillation des Äthers und des nicht umgesetzten N-Methylanilins sowie des α-Phenyl-äthylbromids im Wasserstrahlvakuum wurde das gewonnene Produkt im Hochvakuum destilliert. Zwischen 100 - 106°/0.01 mm gingen 16.6 g (75 % d. Th.) N-Methyl-N-phenyl-α-phenäthylamin als hellgelbes Öl über.

b) Darstellung des o-Methylamino-diphenylmethans

α) o-Amino-diphenylmethan

69 g (0.32 Mol) rohes o-Nitro-diphenylmethan [46]) wurden in 150 ccm Methanol mit 15 g Katalysator (Nickel auf Bimsstein) im Autoklaven bei 70 - 90° und ca. 100 at mit Wasserstoff reduziert. Die Reduktion dauerte etwa 3 Stdn. Jede Stunde wurde der abgesunkene Druck wieder auf 100 at gestellt. Nach beendeter Reduktion wurde vom Katalysator abfiltriert, das Methanol abgedampft und 48 g (82 % d. Th.) des o-Amino-diphenylmethans zwischen 143 - 146°/1 mm überdestilliert.

β) o-Methylamino-diphenylmethan-methojodid

20 g (0.11 Mol) o-Amino-diphenylmethan wurden mit 57 (0.4 Mol) Methyljodid und 35 g Methanol im Autoklaven 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wurde das überschüssige Methyljodid sowie das Solvens abgezogen. Der übriggebliebene Kristallbrei wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen.
Schmp.: 160 - 161°; Ausbeute: 33 g (88.8 % d. Th.).

4.800 mg Subst.: 9.28 mg CO_2, 2.34 mg H_2O
6.845 mg Subst.: 0.254 ccm N_2 (28°/759 mm)

$C_{14}H_{15}N \cdot CH_3J$ (339.2) Ber. C 53.11 H 5.34 N 4.13
Gef. C 52.76 H 5.46 N 4.20

γ) o-Methylamino-diphenylmethan

30 g (0.088 Mol) o-Methylamino-diphenylmethan-methojodid wurden in einem Fraktionierkolben zum Schmelzen gebracht und unter leichtem Saugen i. Vak. langsam bis auf 180° erhitzt und 30 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Hierbei wurde Methyljodid abgespalten. Das zurückgebliebene Endprodukt destillierte im Ölvak. bei 144 - 147° über. Rohausbeute: 7 g (41.1 % d. Th.). Eine zweite Destillation ergab ein zu farblosen Kristallen erstarrendes Produkt, das aus Petroläther umkristallisiert zwischen 59 - 61° schmolz.
Ausbeute: 4 g (22.9 % d. Th.).

Das o-Methylamino-diphenylmethan wurde durch Erhitzen mit Acetanhydrid in die Acetylverbindung übergeführt. Sdp.: 185 - 186°/1 mm; Schmp.: 69 - 70°.

4.469 mg Subst.: 13.15 mg CO_2, 2.84 mg H_2O
3.364 mg Subst.: 0.176 ccm N_2 (28°/754 mm)

$C_{16}H_{17}NO$ (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85
Gef. C 80.30 H 7.11 N 5.89

2. Umsetzung des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids mit N-Methyl-dibenzylamin

Die Reaktion wurde wie unter 1.) beschrieben umgesetzt. Die Ausgangssubstanzen waren 7.0 g (40 mMol) o-Fluor-brombenzol in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran, 8.44 g (40 mMol) N-Methyl-dibenzylamin in 7 ccm absol. Tetrahydrofuran und 1.21 g (50 m Grammatome) Magnesium. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stdn. zum leich-

ten Sieden erhitzt, nachdem die zuerst heftige Reaktion abgeklungen war. Mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysierte man das Reaktionsprodukt und ätherte die Amine aus. Die Amine wurden durch Ausschütteln mit 2n Salzsäure aus dem äther. Auszug entfernt, die salzsäure Lösung mit Kaliumcarbonat neutralisiert, mit Kaliumhydroxyd alkalisch gemacht, und die dabei in Freiheit gesetzten Amine wurden ausgeäthert. Die mit geglühtem Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde einer Destillation unterworfen. Nach Abdestillieren des Äthers gingen zwischen 120 - 147°/8 mm 0.92 g N-Methyl-dibenzylamin über. Zurück blieben 7.96 g eines braunen Öls, das durch Anreiben mit Methanol zur Kristallisation gebracht werden konnte. Nach dem Abpressen auf einem Tonteller wurden 3.6 g (42.6 % d. Th.) N-Methyl-N-phenyl-1,2-diphenäthylamin mit einem Schmp. von 54 - 56° erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Äthanol schmolzen die weißen Kristalle bei 57 - 58°.

4.568 mg Subst.: 14.63 mg CO_2, 3.00 mg H_2O
5.089 mg Subst.: 0.237 ccm N_2 (26°/744 mm)

$C_{21}H_{21}N$ (287.4)	Ber.	C 87.76	H 7.37	N 4.87
	Gef.	C 87.40	H 7.35	N 5.22

a) Darstellung des N-Methyl-N-phenyl-1,2-diphenäthylamins

In ein mit Stickstoff gefülltes Schlenkrohr wurden zu 16.6 g (40 mMol) N-Methyl-N-phenyl-dibenzylammoniumjodid in 5 ccm absol. Äther 30 ccm einer 1.33n (40 mMol) Phenyl-lithium-Lösung zugetropft. Die kurze Zeit zuerst heftig miteinander reagierenden Reaktionspartner wurden 3 Stdn. geschüttelt. Die Bodenkörper verschwanden und die Lösung färbte sich rot. Nach dem Hydrolysieren mit Wasser wurden die Amine ausgeäthert, mit Natriumsulfat getrocknet, und der Äther wurde abdestilliert. Die hierbei erhaltene hellgelbe Flüssigkeit konnte durch Animpfen in einen Kristallbrei übergeführt und auf einem Tonteller über Nacht getrocknet werden. Aus wenig Äthanol umkristallisiert bekam man 3.7 g (32 % d. Th.) N-Methyl-N-phenyl-1,2-diphenäthylamin mit einem Schmp. von 55 - 57°.

. Umsetzung des o-Fluor-toluols mit Phenyl-lithium und N,N-Dimethylbenzylamin

n einem mit Stickstoff gefüllten, mit Tropftrichter, Rückflußkühler und KPG-Rührer versehenen Dreihalskolben wurden 8.4 g (0.21 Mol) N,N-Dimethylbenzylamin und 23.0 g (0.23 Mol) -Fluor-toluol vorgelegt. Innerhalb von 8 Stdn. wurden 235 ccm iner 1.28n (0.30 Mol) Phenyl-lithium-Lösung zugetropft. Das eaktionsgemisch wurde während dieser Zeit in schwachem Sieden ehalten. Danach kochte man weitere 6 Stdn. Zum Schluß wurde er Äther auf die Hälfte eingeengt. Das Reaktionsgemisch wurde it Wasser zersetzt, mit Kaliumhydroxyd alkalisch gemacht, und ie Amine wurden ausgeäthert. Der äther. Extrakt wurde mit 2n alzsäure ausgezogen, der saure Auszug mit Kaliumcarbonat neuralisiert, mit Kaliumhydroxyd alkalisiert, die ausgeschiedeen Amine wurden in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Solvens waren 21 g einer braun Flüssigkeit erhalten worden. Die darin enthaltenen Amine urden zuerst einer Destillation an der Drehbandkolonne bei 0 mm unterworfen.

wischen 57 - 60°/10 mm gingen zunächst 5.64 g (19.4 %) des ingesetzten N,N-Dimethylbenzylamins über und anschließend bei dp. 88 - 90°/10 mm 2.3 g (9.1 % d. Th.) N,N-Dimethyl-m-toluidin. Die restliche Substanz wurde am Hochvakuum destilliert. ach 0.35 g (1.3 % d. Th.) N,N-Dimethyl-m-toluidin erschienen ei Sdp. 98 - 120°/10^{-3} mm 8.38 g (17.7 % d. Th.) N-Methyl-α-henyläthyl-m-toluidin. Die Verbindung liefert ein aus Äthanol nkristallisiertes Pikrat vom Schmp. 135 - 136°.

4.687 mg Subst.: 9.993 mg CO_2, 2.01 mg H_2O
4.142 mg Subst.: 0.450 ccm N_2 (26°/757 mm)

$C_{16}H_{19}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (454.4)	Ber.	C 58.14	H 4.88	N 12.33
	Gef.	C 58.17	H 4.80	N 12.36

ie mit verd. Salzsäure ausgezogene äther. Lösung wurde mit atriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Es konnten

1.50 g (6.5 %)des eingesetzten o-Fluor-toluols bei 30°/60 mm zurückgewonnen werden. Die restliche Substanz destillierte im Vak. bei 123 - 140°/12 mm über. Ausbeute: 6.6 g . Eine Redestillation ergab einen Siedepunkt von 108 - 115°/8 mm und eine Ausbeute von 5.05 g (12.2 % d. Th.) an einer farblosen Flüssigkeit, die jedenfalls ein Isomerengemisch von Dimethyldiphenylen darstellen dürfte. Nach längerem Stehenlassen fiel ein kleiner Niederschlag aus, der abfiltriert als Diphenyl charakterisiert werden konnte.

Auf Dimethyldiphenylen berechnet ergab sich folgende Analyse:

3.866 mg Subst.: 13.13 mg CO_2, 2.34 mg H_2O

$C_{14}H_{12}$ (180.2) Ber. C 93.29 H 6.71
Gef. C 92.68 H 6.77

Zurück blieben im Kolben 7.3 g eines braunen Harzes, das bei einer Wasserdampfdestillation kein Stilben übergehen ließ.

a) Darstellung von Dimethyldiphenylen
aus o-Fluor-toluol und Phenyl-lithium

Zu 13.0 g (0.13 Mol) o-Fluor-toluol wurden innerhalb zwei Stdn. unter Rühren und leichtem Sieden unter Stickstoff 93 ccm einer 1.4n (0.13 Mol) Phenyl-lithium-Lösung zugetropft. Es fiel ein weißer Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Tage stehengelassen und dann mit Wasser hydrolysiert, die äther. Schicht abgetrennt, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. 250 mg o-Fluor-toluol konnten zurückgewonnen werden. Im Ölvak. wurden 10.15 g (43 % d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit zwischen 126 - 138°/8mm herausdestilliert. Eine Redestillation ergab einen Siedepunkt von 102 - 107°/8 mm des Dimethyldiphenylens.

4.205 mg Subst.: 14.28 mg CO_2, 2.50 mg H_2O

$C_{14}H_{12}$ (180.2) Ber. C 93.29 H 6.71
Gef. C 92.68 H 6.65

b) Darstellung des N-Methyl-α-phenäthyl-m-toluidins

8.2 g (0.068 Mol) N-Methyl-m-toluidin und 12.5 g (0.068 Mol) α-Phenyl-äthylbromid wurden vermischt. Das Gemisch erstarrte nach ca. 30 Min. Anschließend wurde es noch 5 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde fraktioniert destilliert.
Sdp.: 142 - 144°/0.1 mm; Pikrat, Schmp.: 136° (Äthanol).
Ausbeute: 6.1 g (40 % d. Th.).

B) Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids mit Methylen-bis-aminen

1. mit Methylen-bis-piperidin

In einen 100 ccm Dreihalskolben, der mit Magnetrührer, Rückflußkühler und 2 Tropftrichtern versehen und mit hochgereinigtem Stickstoff gefüllt war, gab man 610 mg (25 m Grammatome) Magnesium. In dem einen Tropftrichter wurden 3.50 g (20 mMol) o-Fluor-brombenzol in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran und in dem anderen 3.64 g (20 mMol) Methylen-bis-piperidin in 8 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst. Nun wurde wie unter A) 1.) beschrieben verfahren. Die Reaktion mußte ebenfalls zuerst durch Kühlen gemäßigt werden. Anschließend wurde noch 3 1/2 Stdn. unter Rühren zum leichten Sieden erhitzt. Mit 50 ccm gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysierte man und trennte dann die zwei Phasen im Scheidetrichter. Die Ammoniumchlorid-Lösung wurde zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Aus den äther. Extrakten wurden die Amine durch Ausschütteln mit 40 ccm 2n Salzsäure entfernt. Der salzsaure Auszug wurde durch Zugabe von Kaliumcarbonat neutralisiert, mit etwas Natriumhydroxyd stärker alkalisiert und darauf das als braunes Öl abgeschiedene Amingemisch wieder ausgeäthert. Die äther. Lösung wurde mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann einer Destillation unterworfen. Nach Entfernen des Äthers blieb eine rotbraune Flüssigkeit zurück, die anschließend

im Hochvak. fraktioniert destilliert wurde. Die bei 49 - 53°/0.005 mm übergegangenen 0.60 g einer farblosen Flüssigkeit bildeten ein Pikrat, das einen Schmp. von 145 - 146° zeigte und im Gemisch mit dem Pikrat des N-Phenyl-piperidins keine Schmp.-Depression erkennen ließ. Die Ausbeute an N-Phenyl-piperidin betrug 18.6 % d. Th.

Zwischen 102 - 105°/0.005 mm destillierten 1.80 g (34.9 % d. Th.) o-Piperidinobenzyl-piperidin über. Diese Verbindung stellte ein gelbliches Öl dar, das sich leicht in Äthanol, Äther und Tetrahydrofuran löst. Die Substanz liefert ein Di-Pikrat vom Schmp. 160 - 161°.

4.902 mg Subst.: 8.690 mg CO_2, 1.970 mg H_2O
4.686 mg Subst.: 0.634 ccm N_2 (26°/754 mm)

$C_{17}H_{26}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (716.6) Ber. C 48.60 H 4.50 N 15.63
Gef. C 48.36 H 4.50 N 15.33

Der neutrale Anteil der äther. Lösung, der nach dem Ausziehen mit 2n Salzsäure zurückblieb, hinterließ nach Abdestillieren des Äthers und Tetrahydrofurans 50 mg eines braunen Harzes, weshalb bei den unter 2.) bis 4.) beschriebenen Ansätzen auf die Behandlung mit Salzsäure verzichtet wurde.

a) Darstellung des o-Piperidinobenzyl-piperidins

In einen Zweihalskolben, mit Rührer und Rückflußkühler versehen, wurden 12.2 g (0.64 Mol) o-Aminobenzyl-piperidin [47]) mit 14.8 g (0.64 Mol) 1,5-Dibrompentan, 10.6 g (0.13 Mol) wasserfreiem Natriumacetat und etwas Jod zusammengegeben. Unter Rühren wurde 2 Stdn. auf 100 - 110° im Ölbad erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Kalilauge zersetzt, die ausgeschiedenen Amine wurden ausgeäthert, der Äther wurde getrocknet und abgedampft. Bei einer Ölpumpenvakuumdestillation gingen als Vorlauf bei 46 - 80°/8 mm 1.95 g 1,5-Dibrompentan und zwischen 100 - 190°/8 mm 13.65 g stark mit nicht umgesetztem Amin verunreinigtes o-Piperidinobenzyl-piperidin über. Bei-

gemengtes o-Aminobenzyl-piperidin wurde durch Behandeln mit Acetanhydrid in das N-Acetyl-Derivat übergeführt und entfernt. Das o-Piperidinobenzyl-piperidin destillierte als hellgelbe Flüssigkeit zwischen 150 - 157°/8 mm in einer Ausbeute von 6.25 g (37.7 % d. Th.)

2. mit Methylen-bis-morpholin

Die Ausgangssubstanzen waren 3.50 g (20 mMol) o-Fluor-brombenzol in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran, 3.72 g (20 mMol) Methylen-bis-morpholin und 610 mg (25 m Grammatome) Magnesium. Nach Behandlung wie bei A) 1.) beschrieben, erhitzte man das Reaktionsgemisch 3 Stdn. zum leichten Sieden, nachdem die zuerst heftige Reaktion abgeklungen war. Eine bräunliche Lösung blieb zurück, die nach dem Abkühlen kristallisiertes Magnesiumbromidfluorid ausschied. Mit je 20 ccm gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung schüttelte man das Reaktionsgemisch aus, ätherte nochmals nach und trocknete die vereinigten äther. Auszüge mit geglühtem Natriumsulfat. Auf die Extraktion der Lösung mit 2n Salzsäure wurde verzichtet, da sie sich, wie unter B) 1.) gezeigt wurde, als unnötig erwiesen hat. Die anschließende Abdestillation des Äthers ließ ein zähflüssiges, rotes Öl zurück. Beim Anreiben mit wenig Methanol erfolgte teilweise Kristallisation. Man filtrierte ab. Die bei 80° schmelzenden Kristalle wurden bei weiterem Erhitzen wieder fest und begannen ab 160 - 170° wieder in den flüssigen Zustand überzugehen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol zeigten die Kristalle einen Schmp. von 200 - 201°. Ausbeute 150 mg . Die Elementaranalyse trifft zu für 2-Morpholino-2'-morpholinomethyl-diphenyl.

4.320 mg Subst.: 11.80 mg CO_2
5.178 mg Subst.: 0.383 ccm N_2 (25°/758 mm)

$C_{21}H_{26}N_2O_2$ (338.4) Ber. C 74.54 H 7.74 N 8.28
Gef. C 74.54 H 7.70 N 8.45

1.160 mg Subst.: 11.327 mg Campher, K 35.0, t° 11.6
Ber. Mol.-Gew. 338.4
Gef. Mol.-Gew. 309

Der zurückgebliebene rotbraune, zähe Rückstand kristallisierte nach Zugabe von wenig Petroläther und Benzol im offenen Becherglas nach 1 bis 2 Tagen durch. Die Kristalle waren farblos und erwiesen sich als o-Morpholinobenzyl-morpholin.
Ausbeute: 950 mg (18.2 % d. Th.). Die Substanz löst sich leicht in Äthanol, Äther, Tetrahydrofuran, Petroläther und Benzol.

4.990 mg Subst.: 12.580 mg CO_2, 3.700 mg H_2O
5.774 mg Subst.: 0.558 ccm N_2 (29°/750 mm)

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262.3) Ber. C 68.67 H 8.45 N 10.68
Gef. C 68.77 H 8.30 N 10.79

Das o-Morpholinobenzyl-morpholin gab im Gegensatz zum o-Piperidinobenzyl-piperidin nur ein Mono-Pikrat, das nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 183 - 184° schmolz.

4.755 mg Subst.: 8.895 mg CO_2, 2.200 mg H_2O
4.660 mg Subst.: 0.591 ccm N_2 (28°/752 mm)

$C_{15}H_{22}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (491.4)
Ber. C 51.32 H 5.13 N 14.25
Gef. C 51.03 H 5.18 N 14.22

a) Darstellung des o-Morpholinobenzyl-morpholins

α) o-Nitrobenzyl-morpholin

38 g (0.23 Mol) o-Nitrobenzyl-chlorid wurden in heißem Äthanol gerade gelöst. Dazu tropfte man unter Rühren 39 g (0.45 Mol) Morpholin mit der gleichen Menge Äthanol versetzt. Die Lösung erwärmte sich. Zwei Stdn. wurde weiter zum Sieden erhitzt. Beim Stehenlassen über Nacht schieden sich Kristalle aus. Der Alkohol wurde i. Vak. in einem Oberflächenverdampfer abgezogen. Die Ammoniumsalze wurden durch Kalilauge zersetzt, die freigewordenen Amine ausgeäthert und der Äther wurde nach dem Trocknen mit Natriumsulfat verjagt. Im Ölpumpenvak.

destillierten 40.5 g (77.3 % d. Th.) o-Nitrobenzyl-morpholin als gelbe Flüssigkeit zwischen 172 - 173° über. Ein von der Substanz dargestelltes Pikrat hatte einen Schmp. von 191 - 192°.

4.224 mg Subst.: 7.05 mg CO_2, 1.50 mg H_2O
4.434 mg Subst.: 0.617 ccm N_2 (25°/750 mm)

$C_{11}H_{14}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (451.3)

Ber.	C 45.24	H 3.80	N 15.52
Gef.	C 45.55	H 3.97	N 15.72

β) o-Aminobenzyl-morpholin

In einem 500 ccm Rundkolben versetzte man 37 g fein granuliertes Zinn mit 31.2 g (0.14 Mol) o-Nitrobenzyl-morpholin und fügte hierzu allmählich von 76 ccm konz. Salzsäure zuerst den zehnten Teil hinzu, verband den Kolben mit einem Steigrohr und schüttelte um. Nach kurzer Zeit erwärmte sich das Reaktionsgemisch stark. Unter stetigem Schütteln fügte man nach und nach weitere Salzsäure zu, wobei man die Reaktion stets in gutem Gange hielt. Zum Schluß erhitzte man noch 2 Stdn. auf dem Wasserbad, dekantierte das noch warme Reaktionsgemisch von nicht umgesetztem Zinn ab, und gab eine Lösung von Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion hinzu. Die alkalische Lösung wurde vier- bis fünfmal ausgeäthert. Die vereinigten äther. Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Solvens wurde verjagt. Das o-Aminobenzyl-morpholin destillierte zwischen 156 - 165°/8 mm als farblose Flüssigkeit über und erstarrte in der Vorlage zu weißen Kristallen mit einem Schmp. von 56 - 59°. Ausbeute: 14.55 g (53.9 % d. Th.). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ligroin schmolz die Substanz bei 61 - 63°. Das o-Aminobenzyl-morpholin gab nur ein Mono-Pikrat vom Schmp. 185 - 186°.

6.070 mg Subst.: 0.889 ccm N_2 (30°/755 mm)

$C_{11}H_{16}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (421.3) Ber. N 16.62
Gef. N 16.39

γ) o-Morpholinobenzyl-morpholin

Zu 12.5 g (0.065 Mol) o-Aminobenzyl-morpholin fügte man 9.1 g (0.065 Mol) 2,2'-Dichlor-diäthyläther, 10,8 g (0.13 Mol) wasserfreies Natriumacetat sowie etwas Jod hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. bei einer Ölbadtemperatur von 160° gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt, mit Kalilauge hydrolisiert, die Amine wurden ausgeäthert, der Äther wurde mit Natriumsulfat getrocknet und verjagt. Die Destillation des Öles i. Vak. lieferte zuerst 1.25 g nicht umgesetzten Dichlor-diäthyläther und im Siedebereich von 176 - 188° bei 8 Torr 6.35 g (37.2 % d. Th.) noch verunreinigtes o-Morpholinobenzyl-morpholin. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus wenig Äthanol erhielt man die Substanz rein vom Schmp. 79 - 80°.

3. mit Methylen-bis-dimethylamin

Unter den üblichen Bedingungen wurden 0.61 g (25 m Grammatome) Magnesium, 4.37 g (25 mMol) o-Fluor-brombenzol in 15 ccm und 1.95 g (19 mMol) Methylen-bis-dimethylamin in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde nach beendeter Reaktion 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach der Hydrolyse mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung, dem Ausäthern, Trocknen und dem Abdampfen des Äthers gingen zwischen 74 - 80°/12 mm 0.85 g (36.8 % d. Th.) N,N-Dimethylanilin und zwischen 102 - 111°/12 mm 1.05 g (30.9 % d. Th.) o-Dimethylaminobenzyl-dimethylamin als hellgelbe Flüssigkeit über. Eine Redestillation ergab einen Sdp. von 109 - 111°/12 mm. Die Substanz ergab ein Bipikrat vom Schmp. 153 - 154°.

4.241 mg Subst.: 6.71 mg CO_2, 1.49 mg H_2O
3.407 mg Subst.: 0.530 ccm N_2 (26°/763 mm)

$C_{11}H_{18}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (638.5) Ber. C 43.40 H 3.80 N 17.61
Gef. C 43.18 H 3.93 N 17.77

a) Darstellung des o-Dimethylaminobenzyl-dimethylamins

In einen mit Stickstoff gefüllten Dreihalskolben, ausgerüstet mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter, gab man zu 1.2 g (50 m Grammatome) Magnesium, 8.0 g (40 mMol) o-Brom-N,N-dimethylanilin 5.24 g (40 mMol) Butoxymethyl-dimethylamin und 20 ccm absol. Tetrahydrofuran. Nach Zugabe von etwas Jod und leichtem Erhitzen kam die Reaktion in Gang, welche durch einstündiges Siedenlassen des Reaktionsgemisches beendet wurde. Nach der Hydrolyse mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung, dem Ausäthern, Ausschütteln mit 2n Salzsäure, Neutralisieren des salzsauren Auszuges mit Kaliumcarbonat und Alkalisieren mit Kaliumhydroxyd, wurden die Amine wieder ausgeäthert, der Äther wurde getrocknet und verjagt. Wegen starken Schäumens wurden die Amine aus Siliconöl herausdestilliert.

Zwischen 80 - 90°/14 mm destillierten 1.13 g (23.1 % d. Th.) Dimethylanilin heraus und zwischen 104 - 112°/14 mm 4.45 g (62.49 % d. Th.) o-Dimethylaminobenzyl-dimethylamin.

4. mit Methylen-bis-diäthylamin

Wie unter A) 1.) beschrieben, wurden 4.37 g (25 mMol) o-Fluorbrombenzol in 15 ccm und 3.94 g (25 mMol) Methylen-bis-diäthylamin in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 610 mg (25 m Grammatome) Magnesium zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Reaktion wurde 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Methylen-bis-dimethylamin. Wegen zu starken Schäumens der Amine wurde hier aus Paraffinöl DAB 6 herausdestilliert.

Bei 98 - 110°/12 mm gingen 1.03 g (27.7 % d. Th.) N,N-Diäthylanilin über und im Bereich von 127 - 137°/12 mm 1.37 g (23.5 % d. Th.) o-Diäthylaminobenzyl-diäthylamin. Eine Redestillation ergab einen Siedepunkt von 137 - 139°/12 mm. Das von der Substanz dargestellte Bipikrat schmolz bei 125 - 126° und wurde aus Äthanol umkristallisiert.

4.529 mg Subst.: 7.72 mg CO_2, 1.84 mg H_2O
4.422 mg Subst.: 0.613 ccm N_2 (27°/765 mm)

$C_{15}H_{26}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (692.7) Ber. C 46.81 H 4.65 N 16.18
Gef. C 46.52 H 4.55 N 15.87

a) Darstellung des o-N,N-Diäthylaminobenzyl-diäthylamins

7.12 g (0.04 Mol) o-Aminobenzyl-diäthylamin und 12.48 g (0.08 Mol) Äthyljodid wurden mit 10.88 g (0.08 Mol) Natriumacetat 3 Stdn. bei einer Ölbadtemperatur von 125 - 130° unter Rühren erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkaltenlassen mit wäßr. Kalilauge hydrolysiert, die Amine wurden ausgeäthert, der Äther wurde mit Natriumsulfat getrocknet und abgezogen. Die restliche Flüssigkeit destillierte fast farblos im Wasserstrahlvak. bei 132 - 138°/12 mm mit einer Rohausbeute von 5.95 g (63.6 % d. Th.). Da die Substanz noch etwas mit sek. Amin verunreinigt war, wurde das Amingemisch mit Essigsäureanhydrid versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das o-Diäthylaminobenzyl-diäthylamin ging zwischen 135 - 138°/12 mm über.

C) Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids mit Mannich-Basen

1. Dimethylaminomethyl-phthalimid

In 13 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden 3.9 g (22 mMol) o-Fluorbrombenzol und in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran 4.8 g (23.5 mMol) Dimethylaminomethyl-phthalimid gelöst. Zu den vorgelegten 610 mg (25 m Grammatome) Magnesium wurde das gelöste o-Fluor-brombenzol hinzugegeben. Als die Grignard-Reaktion in Gang gekommen war, was sich durch Erwärmen der Lösung kundtat, ließ man in einem Schuß das Dimethylaminomethyl-phthalimid zufließen. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Umsetzungen kühlte sich das Reaktionsgemisch ab. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren noch 2 Stdn. zum leichten Sieden erhitzt. Hierbei schied sich ein voluminöser Niederschlag aus. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches hydrolysierte man mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung und dekantierte von nicht umgesetztem Magnesium ab. Die Äther/Tetrahydrofuran-Phase wurde mit 2n Salzsäure ausgeschüttelt, der salzsaure Extrakt i. Vak. eingeengt und mit 10 ccm 50-proz. Kalilauge alkalisch gemacht. Das sich hierbei ausscheidende Öl wurde ausgeäthert, der Äther mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert.

Die fraktionierte Destillation des Öles ließ bei 62 - 63°/13 mm 0.8 g (23.8 % d. Th.) o-Fluorbenzyl-dimethylamin übergehen. Die Substanz stellt eine farblose Flüssigkeit dar.

4.793 mg Subst.: 0.384 ccm N_2 (28°/745 mm)

$C_9H_{12}FN$ (153.2) Ber. N 9.14
Gef. N 8.91

Die Verbindung wurde über ihr Pikrat identifiziert, das aus Äthanol in schönen zitronengelben Nadeln kristallisiert und bei 144 - 145° schmilzt. Mit einem Vergleichspräparat ergab es keine Schmelzpunktserniedrigung.

4.163 mg Subst.: 7.175 mg CO_2, 1.550 mg H_2O
4.971 mg Subst.: 0.651 ccm N_2 (28°/740 mm)
6.207 mg Subst.: 0.810 ccm n/50 $Th(NO_3)_4$

$C_9H_{12}F\,N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (382.3) Ber. C 47.12 H 3.96 N 14.66 F.4.97
Gef. C 47.01 H 4.17 N 14.46 F 4.96

Der neutrale im Tetrahydrofuran verbliebene Rest wurde auf dem Wasserbad in einer Porzellanschale eingeengt. Hierbei schieden sich feine Nädelchen ab, die aus Äther/Essigester umkristallisiert wurden. Die Substanz, welche bei 236 - 238° schmolz, ergab keine Schmelzpunktserniedrigung mit Phthalimid.
Ausbeute: 1 g (29 % d. Th.).

a) Darstellung des o-Fluorbenzyl-dimethylamins

Am Rückflußkühler ließ man 21 g (0.11 Mol) o-Fluorbenzyl-bromid[48]) und 6 g (0.13 Mol) Dimethylamin in 33-proz. absolut-alkoholischer Lösung ohne Wärezufuhr aufeinander einwirken. Das Gemisch erhitzte sich bis zum lebhaften Sieden. Nach dem Erkalten destillierte man die Lösung auf etwa die Hälfte ab, ergänzte mit Wasser auf das ursprüngliche Volumen und machte die Lösung alkalisch. Das als Öl sich abscheidende Amin wurde ausgeäthert, getrocknet mit Ätzkali, und der Äther abdestilliert.
Bei 62 - 63°/13 mm gehen 8 g o-Fluorbenzyl-dimethylamin über (47 % d. Th.).

2. Morpholinomethyl-succinimid

Wie bei der vorhergehenden Umsetzung wurden 4.37 g (25 mMol) o-Fluor-brombenzol, 4.85 g (25 mMol) Morpholinomethyl-succinimid mit 610 mg (25 m Grammatome) Magnesium in 35 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und wie unter C) 1.) beschrieben zur Reaktion gebracht. Man erhitzte 4 1/2 Stdn. zum Sieden. Nach der Hydrolyse mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung wurde ausgeäthert, der Äther getrocknet, und das Solvens verjagt. Aus der zurück-

bleibenden Flüssigkeit destillierten 0.97 g (20.2 % d. Th.) o-Fluorbenzyl-morpholin bei 132 - 140°/14 mm als farblose Flüssigkeit über.

D) Umsetzungen des o-Fluor-phenyl-magnesiumbromids mit N-Alkoxymethyl-aminen

1. N-Methoxymethyl-piperidin

Ein mit hochgereinigtem Stickstoff gefüllter 100 ccm Dreihalskolben, ausgerüstet mit Magnetrührer, Rückflußkühler und 2 Tropftrichtern, enthielt 610 mg (25 m Grammatome) Magnesium. Durch Hinzufließenlassen einer Lösung von 3.5 g (20 mMol) o-Fluor-brombenzol in 9 ccm absol. Tetrahydrofuran, kam die Grignard-Reaktion nach 3 - 4 Min. unter Erwärmung in Gang. Unter Rühren wurden nun 2.58 g (20 mMol) N-Methoxymethyl-piperidin in einem Schuß hinzugegeben. Die Reaktion wurde durch zeitweises Kühlen in mäßigen Grenzen gehalten. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch 5 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die Lösung nahm eine bräunliche Farbe an. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ccm gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und noch zwei- bis dreimal nachgeäthert. Den vereinigten äther. Auszügen entzog man die Amine durch Ausschütteln mit 2n Salzsäure. Die salzsaure Lösung wurde mit Soda neutralisiert, ausgeäthert, der Äther mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Im Wasserstrahlvak. gingen bei 121 - 122°/13 mm 2.03 g o-Fluorbenzyl-piperidin über, was einer Ausbeute von 52.5 % d. Th. entspricht.

Das Pikrat schmolz bei 201 - 202° und gab keine Temperaturerniedrigung beim Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat.

4.832 mg Subst.: 9.080 mg CO_2, 1.810 mg H_2O
4.980 mg Subst.: 0.595 ccm N_2 (27°/745 mm)
6.905 mg Subst.: 0.930 ccm n/50 $Th(NO_3)_4$

$C_{12}H_{16}FN \cdot C_6H_3N_3O_7$ (422.3)
Ber. C 51.18 H 4.53 N 13.27 F 4.50
Gef. C 51.35 H 4.20 N 13.32 F 5.12

a) Darstellung des o-Fluorbenzyl-piperidins

Unter Rühren wurden zu 20 g (0.25 Mol) frisch destilliertem Piperidin 10 g (0.053 Mol) o-Fluorbenzyl-bromid [48]) zugegeben. Um eine zu starke Erwärmung der Reaktion zu vermeiden, wurde mit Wasser gekühlt. Durch Bildung des Hydrobromids entstand ein dicker Brei, der mit 30 ccm 2n Natronlauge versetzt wurde. Das sich als Öl abscheidende o-Fluorbenzyl-piperidin ätherte man aus, trocknete die äther. Lösung mit geglühtem Magnesiumsulfat und destillierte den Äther ab. Das überschüssige Piperidin wurde durch Erwärmen auf dem Wasserbad im Wasserstrahlvak. entfernt. Bei 121 - 123°/13 mm destillierten 6.5 g (65 % d. Th.) o-Fluorbenzyl-piperidin über.

2. N-Methoxymethyl-morpholin

a) Darstellung des N-Methoxymethyl-morpholins als Ausgangsmaterial

In 76 ccm (1.0 Mol) einer 36-proz. Formaldehydlösung wurden unter mechanischem Rühren bei -5° langsam gleichzeitig 87 g (1.0 Mol) Morpholin und 80.7 ccm (2.0 Mol) Methanol eingetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 30 Min. bei -5° weitergerührt, darauf mit 30 g wasserfreiem K_2CO_3 gesätt. und 12 Stdn. stehengelassen. Das sich abscheidende Öl wurde im Scheidetrichter abgetrennt, mit K_2CO_3 getrocknet und i. Vak. über einer Vigreux-Kolonne fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 60 ccm, der zwischen 23 - 55° überging, destillierten bei 56°/13 mm 34.8 g

(27 % d. Th.) N-Methoxymethyl-morpholin über.

Die Substanz stellt eine farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch dar, die sich mit Wasser nicht mischt und in organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist.

4.401 mg Subst.: 8.780 mg CO_2, 4.000 mg H_2O
4.160 mg Subst.: 0.406 ccm N_2 (32°/751 mm)

$C_6H_{13}NO_2$ (131.2) Ber. C 54.94 H 9.99 N 10.68
Gef. C 54.44 H 10.17 N 10.79

b) Durchführung des Versuches

In den mit Stickstoff gefüllten 100 ccm Vierhalskolben, ausgerüstet mit Rührer, 2 Tropftrichtern und Rückflußkühler, wurden 610 mg (25 m Grammatome) Magnesium vorgelegt. Die Grignard-Reaktion wurde in Gang gebracht durch Hinzufließenlassen von 3.5 g (20 mMol) o-Fluor-brombenzol in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran. Durch Zugabe von 2.64 g (20 mMol) N-Methoxymethyl-morpholin in 8 ccm absol. Tetrahydrofuran kam die Reaktion unter Rühren in heftiges Sieden, das durch Kühlen in mäßigen Grenzen gehalten wurde. Nach einstündigem Erhitzen ließ man das Reaktionsgemisch abkühlen. Dann wurde mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und zwei- bis dreimal ausgeäthert, der Äther mit etwas Wasser gewaschen, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert. Eine bräunliche Flüssigkeit blieb zurück, die i. Vak. das o-Fluorbenzyl-morpholin als farblose Flüssigkeit bei 133 - 134°/13 mm übergehen ließ. Zurück blieb ein brauner harziger Rückstand von 0.55 g . Ausbeute: 2.27 g (58 % d. Th.).

Das Öl ist in organischen Lösungsmitteln leicht löslich, mit Wasser nicht mischbar. Die als Pikrat isolierte Substanz schmilzt bei 217 - 218° und kristalliert aus Äthanol aus. Der Mischschmelzpunkt ließ keine Temperaturerniedrigung erkennen.

4.850 mg Subst.: 8.550 mg CO_2, 1.870 mg H_2O
5.225 mg Subst.: 0.617 ccm N_2 (28°/753 mm)
7.168 mg Subst.: 0.880 ccm n/50 $Th(NO_3)_4$

$C_{11}H_{14}F\,N\,O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (424.3)
Ber. C 48.11 H 4.04 N 13.20 F 4.48
Gef. C 48.09 H 4.32 N 13.26 F 4.67

c) Darstellung des o-Fluorbenzyl-morpholins

Zu 20 g (0.23 Mol) frisch destillierten Morpholins wurden unter Rühren und Kühlen mit Wasser 10 g (0.053 Mol) o-Fluorbenzyl-bromid [48]) zugetropft. Das ausfallende Hydrobromid wurde mit 30 ccm 2n Natronlauge versetzt, ausgeäthert, der Ätherextrakt mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Bei 133 - 134°/13 mm gingen 8.5 g o-Fluorbenzyl-morpholin als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute: 8.5 g (85 % d. Th.). Das aus Äthanol kristallisierende Pikrat schmilzt bei 217 - 218°.

3. N-Butoxymethyl-dimethylamin

Analog den vorhergehenden Reaktionen reagierten 5.25 g (30 mMol) o-Fluor-brombenzol mit 5.24 g (40 mMol) N-Butoxymethyl-dimethylamin [49]) in 15 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und 850 mg (35 m Grammatome) Magnesium miteinander. Eine Stdn. wurde noch weiter zum Sieden erwärmt. Aufarbeitung wie bei D) 2.). Im Wasserstrahlvak. destillierten 1.74 g (38 % d. Th.) o-Fluorbenzyl-dimethylamin bei 74 - 76°12 mm über.

VIII. Reaktionen lithium- und magnesiumorganischer Verbindungen mit N-Alkoxymethyl-aminen und Methylen-bis-aminen

1. Umsetzung von Phenyl-lithium mit N-Methoxymethyl-morpholin

85 ccm (0.1 Mol) einer 1.28n Phenyl-lithium-Lösung in Äther wurden unter Stickstoff tropfenweise mit 11.88 g (0.09 Mol) N-Methoxymethyl-morpholin versetzt, wobei sich die Lösung spontan erwärmte. Darauf wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser hydrolysiert, wobei ein gelbliches Öl freigesetzt wurde. Es wurde in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. destilliert. Bei 42 - 43°/12 mm gingen 1.35 g N-Methoxymethyl-morpholin über, und in einer zweiten Fraktion bei 125 - 127°/12 mm 9.35 g (58 % d. Th.) Benzylmorpholin. Zur Charakterisierung wurde die Substanz in ein Pikrat übergeführt. Schmp.: 184 - 185°.

2. Einwirkung von N-Methoxymethyl-piperidin auf o-Lithium-N,N-dimethylanilin

a) o-Lithium-N,N-dimethylanilin

Unter Stickstoff wurden zu 0.42 g (60 m Grammatome) Lithiumschnitzeln in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran 6.0g (30 mMol) o-Brom-N,N-dimethylanilin im Verlauf von 20 Min. unter Rühren zugetropft. Das Tetrahydrofuran wurde von Beginn an zum leichten Sieden erhitzt, bis die Reaktion eintrat. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 1 Std. weiter zum Sieden erwärmt. Das Lösungsmittel verfärbte sich dunkel. Nach dem Erkaltenlassen wurde vom Niederschlag abdekantiert.

b) Umsetzung

Zu dieser o-Lithium-N,N-dimethylamin-Lösung gab man unter Stickstoff 3.87 g (30 mMol) N-Methoxymethyl-piperidin und ließ das

Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wurde mit Wasser hydrolysiert und das sich ausscheidende Öl ausgeäthert, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. abgezogen. Bei der fraktionierten Destillation gingen zwischen 75 - 85°/14 mm 1.60 g (45 % d. Th.) N,N-Dimethylanilin über. Eine zweite Fraktion wurde zwischen 94 - 99°/12 mm abgenommen. Ausbeute: 1.75 g (63.8 % d. Th.) Methylen-bis-piperidin.

3. Einwirkung von N-Methoxymethyl-morpholin auf o-Lithium-N,N-dimethylanilin

Zu dem,wie unter E) 2.) beschrieben, dargestellten o-Lithium-N,N-dimethylanilin wurden unter Stickstoff 3.93 g (30 mMol) N-Methoxymethyl-morpholin hinzugegeben. Anschließend wurde 4 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach der Zersetzung des Reaktionsgemisches mit Wasser, wurden die Amine ausgeäthert und der Äther wurde mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Im Wasserstrahlvak. destillierten bei 76 - 83°/14 mm 1.60 g (45.1 % d. Th.) N,N-Dimethylanilin über. In einer zweiten Fraktion konnten 0.65 g (23.3 % d. Th.) Methylen-bis-morpholin zwischen 126 - 130°/14 mm als farblose Flüssigkeit aufgefangen werden.

4. Umsetzung des o-N,N-Dimethylamino-phenyl-magnesium-bromids mit N-Methoxymethyl-piperidin

Zu 5.0 g (25 mMol) o-Brom-N,N-dimethylanilin und 3.22 g (25 mMol) N-Methoxymethyl-piperidin wurden unter Rühren und Stickstoff 729 mg (30 m Grammatome) Magnesium und etwas Jod zugegeben. Als Lösungsmittel benutzte man 25 ccm absol. Tetrahydrofuran. Die Reaktion kam nach Zugabe von etwas Jod durch Erhitzen in Gang und wurde nachbeendeter Reaktion noch 2 1/2 Stdn. am Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, die dabei freigewordenen Amine wurden ausgeäthert, und der getrock-

nete Äther wurde abgedampft. Zurückdestilliert werden konnten 0.65 g (3.3 mMol) o-Brom-N,N-dimethylanilin. Im Ölpumpenvak. destillierten 1.95 g (35.8 % d. Th.) o-N,N-Dimethylaminobenzyl-piperidin als hellgelbe Flüssigkeit bei 93 - 94°/0.1 mm über. Das Bi-Pikrat schmolz bei 184 - 185°.

4.366 mg Subst.: 7.31 mg CO_2, 1.58 mg H_2O
3.759 mg Subst.: 0.559 ccm N_2 (24°/742 mm)

$C_{14}H_{22}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (676.5) Ber. C 46.15 H 4.17 N 16.56
Gef. C 45.69 H 4.05 N 16.69

5. Umsetzung des o-N,N-Dimethylamino-phenyl-magnesium-bromids mit Methoxymethyl-morpholin

Zu 25 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoff 6.0 g (30 mMol) o-Brom-N,N-dimethylanilin, 3.93 g (30 mMol) N-Methoxymethyl-morpholin und 729 mg (30 m Grammatome) Magnesium gegeben. Nach Zugabe von etwas Jod und leichtem Erhitzen des Gemisches kam die Reaktion in Gang. Unter Rühren wurde 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim vorhergehenden Versuch. An Ausgangssubstanz konnten 2.0 g (10 mMol) o-Brom-N,N-dimethylanilin zurückgewonnen werden. Bei 99 - 102°/0.001 mm destillierten 2.05 g (30.4 % d. Th.) o-N,N-Dimethylaminobenzyl-morpholin als gelbes Öl über. Das aus Äthanol umkristallisierte Bi-Pikrat schmolz bei 177 - 178°.

4.090 mg Subst.: 0.583 ccm N_2 (28°/763 mm)

$C_{13}H_{20}N_2O \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (678.5) Ber. N 16.55
Gef. N 16.22

6. Umsetzung von Methylen-bis-piperidin mit Phenyl-lithium

Unter Stickstoff wurden 10.9 g (0.06 Mol) Methylen-bis-piperidin mit 75 ccm (0.06 Mol) einer 0.8n Phenyl-lithium-Lösung versetzt. Nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemperatur fiel ein salzartiger, fast farbloser Niederschlag aus. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 3 Stdn. gekocht, und das erkaltete Reaktionsgemisch mit Wasser zersetzt. Die Amine wurden ausgeäthert, und der mit Natriumsulfat getrocknete Äther wurde verjagt. Die Destillation erfolgte wegen starken Schäumens aus Siliconöl. Bei 106 - 109°/12 mm gingen 9.15 g (85 %) des eingesetzten Methylen-bis-piperidins über.

7. Umsetzung des Methylen-bis-morpholins mit Phenyl-lithium

11.16 g (0.06 Mol) Methylen-bis-morphlin wurden mit 80 ccm (0.12 Mol) einer 1.33n Phenyl-lithium-Lösung unter Stickstoff versetzt. Beim Zutropfen des Phenyl-lithiums hellte sich dessen Farbe auf, und ein farbloser Niederschlag setzte sich ab. Nach 3 stdg. Kochen unter Rückfluß und anschließendem Abkühlen des Gemisches wurde mit Wasser hydrolisiert und ausgeäthert. Auch hier konnten 8.25 g (74 %) des eingesetzten Methylen-bis-morpholins zurückdestilliert werden.

Literaturverzeichnis

1) J.F. Bunnett und R.E. Zahler, Chem.Reviews 49, 273, 283 (1951)

2) M.Ch. Marshalk, Bull.Soc.chim.France [4] 45, 651 (1929)

3) H. Gilman und S. Avakian, J.Amer.chem.Soc. 67, 349 (1945)
H. Gilman, R.H. Kyle und R.A. Benkeser, ebenda 68, 143 (1946)
H. Gilman und R.H. Kyle, ebenda 70, 3945 (1948)

4) J.D. Roberts, H.E. Simmons, L.A. Carlsmith und C.W. Vaughan, J.Amer.chem.Soc. 75, 3290 (1953)

5) E.F. Jenny und J.D. Roberts, Helv.chim.Acta 38, 1248 (1955)
E.F. Jenny, M.C. Caserio und J.D. Roberts, Experientia [Basel] 14, 349 (1958)

6) E. Müller, Neuere Anschauungen d. Organischen Chemie 1957, 387
E. Müller und G. Röscheisen, Ber.dtsch.chem.Ges. 91, 1106 - 1114 (1958)

7) A. Lüttringhaus und K. Schubert, Naturwissenschaften 1955, 17
A. Lüttringhaus und H. Schuster, Angew.Chem. 70, 438 (1958)

8) A. Lüttringhaus und G. v.Sääf, Liebigs Ann.Chem. 557, 36 (1945)

9) R.N.Shreve und C.J. Marsel, Ind.Engl.Chem. 38, 254 (1946)

10) R. Huisgen und H. Rist, Liebigs Ann.Chem. 594, 137 (1955)
R. Huisgen und L. Zirngibl, Ber.dtsch.chem.Ges. 91, 1438, 2375 (1958)
R. Huisgen, I.Sauer und A. Hauser, ebenda 91, 1461, 2366 (1958)
R. Huisgen und I. Sauer, ebenda 92, 192, 441 (1959)

11) W.E. Bachmann und H.T. Clarke, J.Amer.chem.Soc. 49, 2089 (1927)

[12]) A.A. Morton, I.B. Davidson und B.L. Hakan, J.Amer.chem.Soc. 64, 2242 (1942)

[13]) G. Wittig, U. Pockels und H. Dröge, Ber.dtsch.chem.Ges. 71, 1903 (1938)

[14]) H. Gilman und F. Breuer, J.Amer.chem.Soc. 56, 1123 (1934)

[15]) G. Wittig, Naturwissenschaften 1942, 697

[16]) G. Wittig und L. Pohmer, Ber.dtsch.chem.Ges. 89, 1334 (1956)

[17]) G. Wittig, Angew.Chem. 69, 250 (1957)

[18]) G. Wittig,und W. Behnisch, Ber.dtsch.chem.Ges. 91, 2358 (1958)

[19]) P.D. Bartlett, M.I. Ryan und S.G. Cohen, J.Amer.chem.Soc. 64, 2649 (1942)

[20]) G. Wittig und R. Ludwig, Angew.Chem. 68, 40 (1956)

[21]) R. Huisgen, H. König und N. Bleeker, Ber.dtsch.chem.Ges. 92, 424 (1959)
R. Huisgen und H. König, ebenda 92, 429 (1959)

[22]) B.F. Hrutford und J.F. Bunnett, J.Amer.chem.Soc. 80, 2021, 4745 (1958)

[23]) G. Wittig und H. Härle, Liebigs Ann.Chem. 623, 24 (1959)

[24]) G. Wittig und W. Merkle, Ber.dtsch.chem.Ges. 76, 109 (1943)

[25]) G. Wittig, G. Pieper und G. Fuhrmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 73, 1193 (1940)

[26]) G. Wittig und E. Benz, Tübingen, Doktorarbeit 1957

[27]) G. Wittig und R. Polster, Liebigs Ann.Chem. 599, 13 (1956)

[28]) H. Hellmann, Angew.Chem. 65, 473 (1953)

[29]) G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schoch und G. König, Liebigs Ann.Chem. 572, 1 (1951)

[30]) Th. Thomson und T.S. Stevens, J.Chem.Soc. [London] 1932, 1936

31) G. Wittig, Privatmitteilung

32) H. Böhme und E. Mundlos, Dtsch.Bundes.Pat. 951 296 (1954)

33) H. Hellmann, I. Löschmann und F. Lingens, Ber.dtsch.chem.Ges. 87, 1690-1699 (1954)

34) S.V. Liebermann und E.C. Wagner, J.org.Chemistry 14, 1001 (1949)

35) H. Hellmann und G. Opitz, Ber.dtsch.chem.Ges. 90, 15 (1957)

36) H. Hellmann und G. Opitz, Angew.Chem. 68, 267 (1956)

37) H. Gilmann und I. Banner, J.Amer.chem.Soc. 62, 345 (1940)

38) A.T. Stewart und Ch.R. Hauser, J.Amer.chem.Soc. 77, 1098 (1956)

39) F. Hein und H. Schramm, Z.physik.Chem.Abt. A 151, 234 (1930)

40) G. Wittig, F.I. Meyer und G. Lange, Liebigs Ann.Chem. 571, 184 (1951)

41) G. Wittig, R. Ludwig und R. Polster, Ber.dtsch.chem.Ges. 88, 294 (1953)
G. Wittig und F. Bickelhaupt, ebenda 91, 865 (1958)
G. Wittig und E. Benz, ebenda 91, 873 (1958)

42) Nomura, Jamamotr und R. Oda, J.chem.Soc. Japan, Ind.Chem.sect. 57, 219-220 (1954); C.A. 49, 114576 (1955)
K.G. Mizuch und R.A. Lapina, J.allgem.Chem.(russ.) 26, 839, (1956); C.A. 50, 14 754 (1956)
G.M. Robinson und R. Robinson, J.Chem.Soc. 123, 532 (1923)

43) G. Wittig und E. Knauss, Ber.dtsch.chem.Ges. 91, 895 (1958)

44) G. Wittig und L. Pohmer, Ber.dtsch.chem.Ges. 89, 1346 (1956)

45) H. Rupe und G. Wolfsleben, Liebigs Ann.Chem. 395, 114 (1913)

46) R. Geigy und W. Koenigs, Ber.dtsch.chem.Ges. 18, 2402 (1885)

47) E. Lellmann und H. Perkun, Liebigs Ann.Chem. 259, 48 (1890)

48) I.B. Shoesmith und R.H. Slater, J.chem.Soc. /London/ 1926, 220

49) T.D. Stewart und W.E. Bradley, J.Amer.chem.Soc. 54, 4172 (1932)

Lebenslauf

Am 26. Mai 1928 wurde ich, Werner Unseld, als Sohn des Versicherungsoberinspektors Ernst Unseld und seiner Ehefrau Rosa, geb. Rappold, in Ulm/Donau geboren. Mein Vater starb am 9. April 1935.

Von 1935 bis 1939 besuchte ich die Volksschule und anschließend die Kepler-Oberschule in Ulm. Im Juli 1948 bestand ich die Reifeprüfung.

Vom 10. Januar 1944 bis September 1945 war ich bei der Heimatflak, dem Reichsarbeitsdienst, der Wehrmacht und in Gefangenschaft.

Das Studium der Chemie begann ich 1950 in Jena und setzte es in Tübingen 1953 fort. Im November 1955 legte ich in Tübingen die Diplom-Vorprüfung und im Juli 1957 die Diplom-Hauptprüfung ab. Seitdem war ich mit der Durchführung der Diplom- und Doktorarbeit unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. Hellmann beschäftigt.

Seit August 1958 bin ich mit Sigrid geb. Garni verheiratet.